



IQWiG-Berichte – Nr. 874

**Dupilumab
(atopische Dermatitis bei
Jugendlichen) –**

Addendum zum Auftrag A19-75

Addendum

Auftrag: A20-01
Version: 1.0
Stand: 30.01.2020

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Addendum zum Auftrag A19-75

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.01.2020

Interne Auftragsnummer:

A20-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Lisa Junge
- Katharina Hirsch
- Florina Kerekes
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Dupilumab, Dermatitis – Atopische, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT02260986

Keywords: Dupilumab, Dermatitis – Atopic, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02260986

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabellenverzeichnis | iv |
| Abkürzungsverzeichnis..... | v |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung..... | 2 |
| 2.1 Weitere Charakteristika des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre..... | 2 |
| 2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen..... | 5 |
| 2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte | 5 |
| 2.2.2 Verzerrungspotenzial..... | 5 |
| 2.2.3 Ergebnisse..... | 6 |
| 2.2.4 Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik..... | 10 |
| 2.2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 11 |
| 2.3 Zusammenfassung..... | 12 |
| 3 Literatur | 13 |
| Anhang A – Ergänzend dargestellte Ergebnisse | 15 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS | 2 |
| Tabelle 2: Vortherapien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS | 3 |
| Tabelle 3: Begleittherapien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS..... | 4 |
| Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS, Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre..... | 7 |
| Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS, Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre..... | 8 |
| Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS ^a | 11 |
| Tabelle 7: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 12 |
| Tabelle 8: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu EASI und SCORAD – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS, Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre | 15 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| DLQI | Dermatology Life Quality Index |
| EASI | Eczema Area and Severity Index |
| EQ-5D | European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| NRS | Numerical Rating Scale |
| POEM | Patient-Oriented Eczema Measure |
| PT | Preferred Term (bevorzugter Begriff) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SCORAD | Scoring Atopic Dermatitis |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | standardisierte Mittelwertdifferenz |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TCI | topische Calcineurininhibitoren |
| TCS | topische Glukokortikoide (Kortikosteroide) |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VAS | visuelle Analogskala |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.01.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-75 (Dupilumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, wurde das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS [2-9] herangezogen und deren Ergebnisse auf die Zielpopulation der Jugendlichen übertragen.

In der Dossierbewertung A19-75 wurden ausschließlich die Endpunkte herangezogen, die die Grundlage für das Fazit der Dossierbewertung A17-63 [10] und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten [11,12] bildeten. Obgleich die Behandlungsdauer in der Studie CHRONOS 52 Wochen betrug, lagen für das relevante Altersstratum ausschließlich Ergebnisse zu Woche 24 vor. Diese wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.

In seiner schriftlichen Stellungnahme [13] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zur Studie CHRONOS (Studienpopulation, Rücklaufquoten, Endpunkte zu Woche 52) beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die Bewertung umfasst die vom pU nachgereichten Ergebnisse der Studie CHRONOS für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre zu Woche 52 sowie weitere Angaben zur Charakterisierung des genannten Altersstratums.

2.1 Weitere Charakteristika des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre

Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die Vorerkrankungen des atopischen Formenkreises und Vortherapien für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS.

Tabelle 1: Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

| Studie Charakteristika | Anzahl Patientinnen und Patienten n (%) | |
|---|--|--------------------------|
| | Dupilumab + TCS N = 55 | Placebo + TCS N = 189 |
| CHRONOS, Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre | | |
| Atopische Dermatitis | 55 (100) | 187 (98,9) |
| Andere Allergien | 33 (60,0) | 116 (61,4) |
| Allergische Rhinitis | 28 (50,9) | 80 (42,3) |
| Asthma | 20 (36,4) | 83 (43,9) |
| Nahrungsmittelallergie | 22 (40,0) | 62 (32,8) |
| Allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis) | 15 (27,3) | 37 (19,6) |
| Nesselsucht | 4 (7,3) | 20 (10,6) |
| Chronische Rhinosinusitis | 3 (5,5) | 11 (5,8) |
| Nasale Polypen | 0 (0) | 3 (1,6) |
| n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Vorerkrankung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TCS: topische Glukokortikoide | | |

Tabelle 2: Vortherapien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

| Studie Charakteristika Kategorie | Anzahl Patientinnen und Patienten n (%) | |
|--|--|--------------------------|
| | Dupilumab + TCS N = 55 | Placebo + TCS N = 189 |
| CHRONOS, Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre | | |
| Patientinnen und Patienten mit Vortherapie | 55 (100) ^a | 189 (100) ^a |
| Topische Vortherapie | | |
| Schwach wirksame TCS (Klasse I) ^b | 10 (18,2) | 43 (22,8) |
| Mittelstark wirksame TCS (Klasse II) ^b | 24 (43,6) | 70 (37,0) |
| Stark wirksame TCS (Klasse III) ^b | 40 (72,7) | 132 (69,8) |
| Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV) ^b | 17 (30,9) | 43 (22,8) |
| TCI ^c | 23 (41,8) | 66 (34,9) |
| Systemische Vortherapie | | |
| Glukokortikoide ^d | 20 (36,4) | 69 (36,5) |
| Calcineurininhibitoren ^{e, f} | 16 (29,1) | 46 (24,3) |
| Andere Immunsuppressiva ^{e, g} | 4 (7,3) | 22 (11,6) |
| Selektive Immunsuppressiva ^{e, h} | 2 (3,6) | 10 (5,3) |
| Interleukininhibitoren ^e | 0 (0,0) | 1 (0,5) |
| Medizinische Prozeduren | | |
| UV-Lichttherapie | 5 (9,1) | 8 (4,2) |
| Fototherapie | 4 (7,3) | 4 (2,1) |
| PUVA | 1 (1,8) | 1 (0,5) |
| a: ergibt sich aus den Angaben zur Gesamtpopulation b: innerhalb der letzten 6 Monate c: innerhalb der letzten 6 Monate, beinhaltet Tacrolimus und Pimecrolimus d: innerhalb der letzten 12 Monate e: jemals f: beinhaltet Ciclosporin g: beinhaltet Methotrexat und Azathioprin h: beinhaltet Mycophenolat n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Vortherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UV: Ultraviolett | | |

Die Charakteristika sind hinsichtlich Vorerkrankungen des atopischen Formenkreises zwischen den Behandlungsarmen des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre im Wesentlichen ausgeglichen. Am häufigsten lagen in der medizinischen Vorgeschichte andere Allergien, allergische Rhinitis, Asthma und Nahrungsmittelallergien vor.

Die beiden Behandlungsarme waren hinsichtlich topischer und systemischer Vortherapien ebenfalls im Wesentlichen ausgewogen. Etwa 70 % der Patientinnen und Patienten des relevanten Altersstratums wurden innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss mit stark wirksamen TCS behandelt. Etwa 36 % der Patientinnen und Patienten in beiden

Behandlungsarmen hatten innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden erhalten, rund 25 % wurden systemisch mit Calcineurininhibitoren behandelt. Nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten (< 10 %) hatte sich vor Studienbeginn medizinischen Prozeduren unterzogen.

In Tabelle 3 ist die Begleitbehandlung des relevanten Altersstratums bis Woche 52 dargestellt.

Tabelle 3: Begleittherapien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

| Studie Charakteristika Kategorie | Anzahl Patientinnen und Patienten n (%) | |
|--|--|--------------------------|
| | Dupilumab + TCS N = 55 | Placebo + TCS N = 189 |
| CHRONOS, Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre | | |
| Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Begleittherapie ^a | 55 (100) | 189 (100) |
| Antihistaminika für systemische Anwendung | 27 (49,1) | 114 (60,3) |
| Therapien für obstruktive Atemwegserkrankungen | 16 (29,1) | 64 (33,9) |
| Emollentien und Hautschutzmittel ^b | 34 (61,8) | 120 (63,5) |
| Topische Begleittherapie | | |
| Schwach wirksame TCS (Klasse I) | 28 (50,9) | 100 (52,9) |
| Mittelstark wirksame TCS (Klasse II) | 43 (78,2) | 159 (84,1) |
| Stark wirksame TCS (Klasse III) | 20 (36,4) | 134 (70,9) |
| Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV) | 0 (0) | 36 (19,0) |
| Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören ^c | 8 (14,5) | 20 (10,6) |
| Antibakterielle Mittel für systemische Anwendung | 14 (25,5) | 62 (32,8) |
| Analgetika | 15 (27,3) | 46 (24,3) |
| Antiinflammatorische und antirheumatische Mittel | 10 (18,2) | 43 (22,8) |
| Nasalpräparate | 7 (12,7) | 14 (7,4) |
| Systemische Glukokortikoide | 5 (9,1) | 29 (15,3) |
| nicht steroidale Immunsuppressiva ^d | 2 (3,6) | 14 (7,4) |
| a: Die Studienärzte konnten bei Einsatz einer Begleitmedikation diese als Rescue-Therapie einstufen. | | |
| b: zusätzlich zur Basistherapie (enthalten zusätzliche Wirkstoffe wie Weichparaffin, Zink, Carbamid, Salicylsäure) | | |
| c: enthalten u. a. TCI (z. B. Tacrolimus) | | |
| d: enthalten u. a. Ciclosporin | | |
| n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide | | |

In der Studie CHRONOS mussten spätestens ab 7 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation alle Patientinnen und Patienten 2-mal täglich Emollentien anwenden, weitere Therapien waren nicht erlaubt. Mit Beginn der Studienmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten eine Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS, welche bei Bedarf patientenindividuell abgesetzt bzw. reinitiiert werden konnte. Eine Therapieeskalation der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurde überwiegend mit stark und sehr stark wirksamen TCS durchgeführt; vergleichsweise wenige Patientinnen und Patienten erhielten systemische

Therapien. Im Vergleichsarm war der Anteil von Patientinnen und Patienten mit systemischen Antihistaminika etwas höher als im Dupilumabarm (etwa 60 % vs. etwa 50 %).

Im relevanten Dupilumabarm lag der Anteil von Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, bis Woche 52 bei 11,5 % (6 von 52 Patientinnen und Patienten) und im Vergleichsarm bei 31,2 % (59 von 189 Patientinnen und Patienten). Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis Woche 52 die Studie abbrachen, liegen nicht vor.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Entsprechend dem Vorgehen in der Dossierbewertung A19-75 [1] werden in der vorliegenden Datenkonstellation ausschließlich die Endpunkte herangezogen, die die Grundlage für das Fazit der Dossierbewertung zum Auftrag A17-63 und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bildeten. Es handelt sich um folgende patientenrelevante Endpunkte:

- Morbidität
 - Juckreiz, gemessen über eine Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)
 - patientenberichtete Symptomatik, erhoben über den Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)
 - Schlafstörungen, erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)
 - Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Nebenwirkungen
 - Augenerkrankungen (System Organ Class [SOC])
 - ergänzend dargestellt: Konjunktivitis oder Blepharitis (Preferred Term [PT])

2.2.2 Verzerrungspotenzial

In der Dossierbewertung zum Auftrag A19-75 war eine Bewertung des ITT-Prinzips für die Ergebnisse der herangezogenen Endpunkte zu Woche 24 für das relevante Altersstratum aufgrund fehlender Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen sowie Rücklaufquoten der Fragebogen nicht möglich. Aufgrund hinreichend ähnlicher Effektschätzungen der Gesamtpopulation und des relevanten Altersstratums wurde in der damals vorliegenden Datenkonstellation unter der Annahme der Übertragbarkeit der Ergebnissicherheit von der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation von einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Effekte im relevanten Altersstratum abgesehen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre Daten nachgereicht, die eine Bewertung des ITT-Prinzips für das relevante Altersstratum erlauben. Diese Daten zeigen, dass die Annahme eines niedrigen Verzerrungspotenzials nicht aufrechterhalten werden kann, es kommt damit zu einer Änderung der Ergebnissicherheit im Vergleich zur Dossierbewertung zum Auftrag A19-75.

Abweichend vom Vorgehen in der Dossierbewertung zum Auftrag A19-75 werden die Ergebnisse aller in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte für die Patientinnen und Patienten des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahren aus folgenden Gründen als potenziell hoch verzerrt angesehen.

Die Ergebnisse des Endpunkts Juckreiz werden aufgrund der stark sinkenden Rücklaufquoten des Fragebogens und dem damit verbundenen hohen Anteil an zu ersetzenden fehlenden Werte ($> 20\%$) als potenziell hoch verzerrt angesehen. Für die Ergebnisse der Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (erhoben über POEM), Gesundheitszustand (erhoben über EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über DLQI) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da die Rücklaufquoten der Fragebogen jeweils einen Gruppenunterschied von > 10 Prozentpunkten aufweisen. Für die Ergebnisse des Endpunkts Schlafstörungen (erhoben über die SCORAD VAS) beruht die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials in fehlenden Rücklaufquoten für das relevante Altersstratum zu Woche 52. Für die Ergebnisse des Endpunkts Augenerkrankungen wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch angesehen. Dies liegt maßgeblich daran, dass der pU für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten vorgelegt hat, die bis Woche 52 die Studie abbrechen. Somit bleibt unklar, wie hoch der Anteil an ersetzten Werten in der Auswertung war.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 4 und Tabelle 5 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dupilumab + TCS mit Placebo + TCS zu Woche 52 bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 bis < 40 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, zusammen. Die Daten aus dem nachgereichten Unterlagen des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

In Anhang A werden ergänzend die Ergebnisse zu den Endpunkten Eczema Area and Severity Index (EASI) 75, EASI 90, SCORAD 75, SCORAD 90, sowie zu den Nebenwirkungsendpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS zu Woche 52 dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS, Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Dupilumab + TCS | | Placebo + TCS | | Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS |
|--|-----------------|--|---------------|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| CHRONOS (Woche 52) | | | | | |
| Morbidität | | | | | |
| Symptomatik | | | | | |
| Juckreiz – Peak Pruritus NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte) | 50 | 31 (62,0) | 182 | 59 (32,4) | 1,90 [1,41; 2,56]; < 0,001 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| DLQI (0 oder 1) | 52 | 23 (44,2) | 189 | 30 (15,9) | 2,67 [1,71; 4,17]; < 0,001 |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| Augenerkrankungen (SOC, UEs) | 55 | 17 (30,9) | 189 | 22 (11,6) | 2,66 [1,52; 4,64] ^b ; 0,001 ^c |
| Konjunktivitis oder Blepharitis ^d (ergänzend dargestellt) | 55 | 9 (16,4) | 189 | 14 (7,4) | 2,21 [1,01; 4,84] ^b ; 0,047 ^c |
| <p>a: sofern nicht anders angegeben; RR, KI und p-Wert aus logistischer Regression adjustiert für Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) zu Studienbeginn und Region</p> <p>b: RR Normalapproximation; KI asymptotisch</p> <p>c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14])</p> <p>d: PTs, die den Begriff Konjunktivitis oder Blepharitis enthalten</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; IGA: Investigator's Global Assessment; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide</p> | | | | | |

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS, Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Dupilumab + TCS | | | Placebo + TCS | | | Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS MD [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|--|-----------------|---|---|----------------|---|---|--|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b | |
| CHRONOS (Woche 52) | | | | | | | |
| Morbidity | | | | | | | |
| Symptomatik | | | | | | | |
| patientenberichtete Symptomatik – POEM ^{c, d} | 52 | 20,54 (5,15) | -12,57 (0,93) | 189 | 20,44 (6,00) | -7,09 (0,51) | -5,47 [-7,54; -3,41]; < 0,001 Hedges' g: -0,85 [-1,17; -0,53] |
| Schlafstörungen – SCORAD VAS ^{c, d} | 52 | 5,38 (3,31) | -4,09 (0,26) | 189 | 4,94 (3,22) | -2,92 (0,14) | -1,17 [-1,73; -0,61]; < 0,001 Hedges' g: -0,66 [-0,98; -0,34] |
| Gesundheitszustand | | | | | | | |
| EQ-5D VAS ^{c, e} | 52 | 58,28 (22,14) | 19,91 (2,27) | 189 | 55,23 (22,87) | 15,33 (1,22) | 4,58 [-0,38; 9,53]; 0,070 |
| <p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: berechnet mit ANCOVA-Modell; Behandlung, Wert zu Studienbeginn, Region und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren</p> <p>c: in nachgereichten Unterlagen keine Angabe zur Ersetzungsstrategie; es wird davon ausgegangen, dass analog zum Vorgehen im Dossier [15] die Ersetzung fehlender Werte mittels MI vorgenommen wurde</p> <p>d: Ein hoher Wert bedeutet eine schwere Symptomatik, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.</p> <p>e: Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | | | |

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Morbidität

Symptomatik: Juckreiz (Peak Pruritus NRS)

Für den Symptomendpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) werden Responderanalysen für eine Verbesserung ≥ 4 Punkte zu Woche 52 herangezogen. Für das relevante Altersstratum zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Patientenberichtete Symptomatik (POEM)

Für die mittels POEM erhobene patientenberichtete Symptomatik wird die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Für diesen Endpunkt zeigt sich für das relevante Altersstratum ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt dabei für das relevante Altersstratum vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Symptomatik: Schlafstörungen (SCORAD VAS)

Für den Endpunkt Schlafstörungen, gemessen über die VAS zu Schlafstörungen des SCORAD, zeigt sich für das relevante Altersstratum für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt dabei für das relevante Altersstratum vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich für das relevante Altersstratum zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 zu Woche 52 zeigt sich für das relevante Altersstratum ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Nebenwirkungen

Spezifische unerwünschte Ereignisse (UEs)

Augenerkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich für das relevante Altersstratum zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Zusätzlich wird ergänzend der Endpunkt jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis (PT) betrachtet (siehe Dossierbewertung A19-75 [1]). Es zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Damit ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

2.2.4 Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Juckreiz

Die Peak Pruritus NRS ist ein Selbsterhebungsinstrument zur Ermittlung des maximalen Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden [16]. Die Erfassung erfolgt mittels einer numerischen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU Unterlagen zur Einstufung des Schweregrades des Juckreizes vorgelegt [17]. Hiernach liegt ab einem Wert von 7 ein schwerer Juckreiz vor. Da der mediane Ausgangswert der Peak Pruritus NRS der Patientinnen und Patienten des relevanten Altersstratums der Studie CHRONOS zu Studienbeginn bei 7,8 (Dupilumabarm) bzw. 7,6 (Vergleichsarm) lag, wird der Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) in der vorliegenden Bewertung der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Schlafstörungen

Analog zur Einschätzung in A17-63 [10] werden die Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Schlafstörungen (SCORAD VAS) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

2.2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 6 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS^a

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|--|
| Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Juckreiz (Peak Pruritus NRS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ patientenberichtete Symptomatik (POEM): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Schlafstörungen (SCORAD VAS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augenerkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
| Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLQI (0 oder 1): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich | - |
| a: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen. DLQI: Dermatology Life Quality Index; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala | |

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS für die Zielpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Dieser negative Effekt stellt die positiven Effekte von Dupilumab nicht infrage.

Die Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.1 der Dossierbewertung A19-75 [1]) führten in der Dossierbewertung A17-63 [10] zu einer Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar; die Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar wird für das relevante Altersstratum in der vorliegenden Bewertung beibehalten.

Zusammenfassend ergibt sich für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab aus der Dossierbewertung A19-75: für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Dupilumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-75 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 7: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b |
|---|---|--|
| Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt | ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4 ▪ Tacrolimus (topisch) ▪ Ciclosporin^c | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |
| <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.</p> <p>b: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.</p> <p>c: ausschließlich für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-75 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 847). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-75_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Blauvelt A, De Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10086): 2287-2303.
3. Regeneron Pharmaceuticals. Study to assess the efficacy and long-term safety of dupilumab (REGN668/SAR231893) in adult participants with moderate-to-severe atopic dermatitis (CHRONOS): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.10.2017 [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02260986>.
4. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 17.10.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24.
5. Regeneron Pharmaceuticals. Study to assess the efficacy and long-term safety of dupilumab (REGN668/SAR231893) in adult participants with moderate-to-severe atopic dermatitis (CHRONOS): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.10.2017 [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260986>.
6. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1224; clinical study protocol amendment 4 [unveröffentlicht]. 2015.
7. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1224; statistical analysis plan amendment 1 [unveröffentlicht]. 2016.
8. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1224; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
9. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1224; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-63 [online]. 27.02.2018 [Zugriff: 26.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 601). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-63_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dupilumab [online]. 17.05.2018 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dupilumab [online]. 17.05.2018 [Zugriff: 22.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
13. Sanofi-Aventis Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 847: Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Dossierwertung; Auftrag A19-75. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/488/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
14. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
15. Sanofi-Aventis Deutschland. Dupilumab (Dupixent): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.08.2019 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/487/>.
16. Gadkari A, Eckert L, Reaney M. Briefing book for patient-reported outcome instruments included in phase 3 clinical trials of dupilumab [unveröffentlicht]. 2016.
17. Reich A, Chatzigeorkidis E, Zeidler C, Osada N, Furue M, Takamori K et al. Tailoring the cut-off values of the visual analogue scale and numeric rating scale in itch assessment. *Acta Derm Venereol* 2017; 97(6): 759-760.

Anhang A – Ergänzend dargestellte ErgebnisseTabelle 8: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu EASI und SCORAD – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS, Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Dupilumab + TCS | | Placebo + TCS | | Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS RR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|--|-----------------|--|---------------|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| CHRONOS (Woche 52) | | | | | |
| Morbidität | | | | | |
| Symptomatik | | | | | |
| Response (EASI 75) | 52 | 35 (67,3) | 189 | 89 (47,1) | 1,39 [1,09; 1,76]; 0,008 |
| Response (EASI 90) | 52 | 26 (50,0) | 189 | 54 (28,6) | 1,63 [1,15; 2,29]; 0,006 |
| Response (SCORAD 75) | 52 | 19 (36,5) | 188 | 33 (17,6) | 1,89 [1,19; 3,00]; 0,007 |
| Response (SCORAD 90) | 52 | 7 (13,5) | 188 | 14 (7,4) | 1,66 [0,71; 3,87]; 0,242 |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs | 55 | 49 (89,1) | 189 | 156 (82,5) | – |
| SUEs | 55 | 2 (3,6) | 189 | 10 (5,3) | 0,69 [0,15; 3,06] ^b ; 0,736 ^c |
| Abbrüche wegen UEs | 55 | 1 (1,8) | 189 | 11 (5,8) | 0,31 [0,04; 2,38] ^b ; 0,266 ^c |
| <p>a: RR, KI und p-Wert aus logistischer Regression adjustiert für Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) zu Studienbeginn und Region</p> <p>b: RR Normalapproximation; KI asymptotisch</p> <p>c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14])</p> <p>EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; IGA: Investigator's Global Assessment; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; TCS: topische Glukokortikoide</p> | | | | | |