

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Zusammenfassende Übersicht über das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis	24
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-14: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre mit atopischer Dermatitis	30
Tabelle 1-15: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (<i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D	<i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IDQOL	<i>Infants' Dermatitis Quality of Life Index</i>
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MWD	Mittelwertdifferenz
NRS	Numerische Rating-Skala (<i>Numeric Rating Scale</i>)
OCS	Orale (systemische) Kortikosteroide (<i>Oral Corticosteroids</i>)
OR	Odds-Ratio
PDCO	Pädiatrieausschuss (<i>Paediatric Committee</i>)
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (<i>Paediatric Investigation Plan</i>)
PK	Pharmakokinetik
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SCORAD	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Kortikosteroide (<i>Topical Corticosteroids</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Lützowstraße 107 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi Winthrop Industrie
Anschrift:	82 avenue Raspail 94250 Gentilly Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dupilumab
Handelsname:	Dupixent®
ATC-Code:	D11AH05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42098
Pharmazentralnummer (PZN)	12727279 12727291 14350117 14350123
ICD-10-GM-Code	L20.0, L20.8, L20.9
Alpha-ID	I28531, I19541, I9918

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahre ^b , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	15.03.2023	I
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Zulassungserweiterung auf Kinder von 6 bis 11 Jahren erfolgte bereits am 25.11.2020, Dupilumab ist für dieses Anwendungsgebiet bereits nutzenbewertet. Am 15.03.2023 erfolgte die Zulassungserweiterung auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen ^a , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26.09.2017
<p>Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u></p> <p>In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/μl sowie FeNO Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb.</p>	06.05.2019
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen ^a ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	01.08.2019
Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	24.10.2019
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern ^b von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	25.11.2020
<p>Dupixent ist angezeigt als Add-On-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u></p>	04.04.2022

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/ μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/ μl sowie FeNO Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb.	
Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	12.12.2022
Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt 5.1). Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit bei eosinophiler Ösophagitis (EoE)</u> In den TREET Teilen A und B musste bei allen eingeschlossenen Patienten zuvor eine konventionelle medikamentöse Therapie (Protonenpumpenhemmer) versagt haben. 47 % waren vor der Studienaufnahme mit einer anderen konventionellen Therapie (orale topische Kortikosteroide) behandelt worden. In TREET Teil B waren 49 % der mit oralen topischen Kortikosteroiden behandelten Patienten unzureichend therapiert, haben diese nicht vertragen oder waren kontraindiziert.	23.01.2023
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern ^b von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	15.03.2023
<p>a: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Erstzulassung am 26.09.2017 bezieht sich allerdings nur auf die Erwachsenen, die Zulassungserweiterung am 01.08.2019 nur auf die Jugendlichen.</p> <p>b: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Zulassungserweiterung am 25.11.2020 bezieht sich allerdings nur auf Kinder von 6 bis 11 Jahren, die Zulassungserweiterung am 15.03.2023 auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
I	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie. Dabei sollen, unter Beachtung des Zulassungsstatus, folgende Therapien berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Topische Glukokortikoide der Klassen II bis III • Tacrolimus (topisch)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 30. März 2022 fand unter der Vorgangsnummer 2022-B-010 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung beim G-BA statt. Dabei wurde wie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet bei Kindern benannt.

Die für die frühe Nutzenbewertung relevante Zulassungsstudie PRESCHOOL untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab (subkutane Injektion) im Vergleich zu Placebo

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(subkutane Injektion ohne Wirkstoff) unter Begleittherapie bei Kindern (6 Monate bis 5 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Die Begleittherapie bestand in beiden Studienarmen aus einer Basistherapie und einem Therapieregime mit schwach wirksamen topischen Kortikosteroiden (TCS) der Klasse I, dessen Anwendungshäufigkeit patientenindividuell an die vorliegenden Symptome angepasst werden konnte. Zusätzlich bestand die Möglichkeit zur Anwendung einer Rescue-Therapie mit topischen Arzneimitteln (TCS der Klasse II und III, topische Calcineurininhibitoren (TCI) und Crisaborol) und Systemika (orale Kortikosteroide (OCS), Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil) nach Maßgabe des Arztes. Die Rescue-Therapie konnte patientenindividuell sowohl beim Auftreten von Ekzemen als auch bei ausbleibender Verbesserung vom Arzt initiiert werden.

Das Studiendesign in Form einer Begleittherapie mit Basistherapeutika und TCS für alle Studienpatienten ist vergleichbar mit dem Studiendesign der vom G-BA bereits bewerteten Erwachsenenstudie CHRONOS. Anhand der Daten der CHRONOS-Studie wurde sowohl in der Nutzenbewertung von Dupilumab für atopische Dermatitis bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen und Kindern von 6 bis 11 Jahren ein Zusatznutzen vom G-BA ausgesprochen.

Die vom G-BA festgelegte zVT (patientenindividuell optimiertes Therapieregime) wird daher in der Zulassungsstudie PRESCHOOL als leitliniengerechte Begleit- und Rescue-Therapie umgesetzt und bildet den Versorgungsalltag von Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis adäquat ab.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis wurden die Studien PRESCHOOL und CHRONOS als relevante Studien identifiziert.

Bei der Zulassungsstudie PRESCHOOL handelt es sich um eine randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab, begleitend mit TCS, bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis mit einer Studiendauer von 16 Wochen. Mit Genehmigung des pädiatrischen Prüfplans (PIP) wurde durch den Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die 16-wöchige RCT (PRESCHOOL) in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) für die klinische Prüfung bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren festgelegt und als adäquat betrachtet.

Um die für chronische Erkrankungen geltende formale Anforderung einer Ergebnisdarstellung über 24 Wochen zu erfüllen, werden neben den Ergebnissen der Zulassungsstudie PRESCHOOL auch die Langzeitdaten der Erwachsenen (Studie CHRONOS) für die frühe Nutzenbewertung bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren herangezogen. Hierbei werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 auf die Kinderpopulation übertragen. Auf der Grundlage der Studie CHRONOS ist für das Anwendungsgebiet Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ein beträchtlicher Zusatznutzen für Dupilumab ausgesprochen worden.

Dieser Evidenztransfer wird durch die Vergleichbarkeit der großen Effekte der verschiedenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen gestützt (gezeigt mittels Heterogenitätstests). Weiterhin wird die Eignung dieses Evidenztransfers anhand der EMA-Empfehlungen der Vergleichbarkeit und der Anforderungen des G-BA für einen Evidenztransfer geprüft:

Das Krankheitsbild ist vergleichbar

Die atopische Dermatitis ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht ansteckende, entzündliche Hauterkrankung. Bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis spielen sowohl immunologische als auch epidermale Komponenten eine Rolle. Auf zellbiologischer Ebene findet ein komplexes Wechselspiel statt, das bei Kindern und Erwachsenen von einer altersunabhängigen Typ-2-Inflammation geprägt ist. Das Krankheitsbild von Kindern und Erwachsenen ist somit hinreichend vergleichbar.

Der Wirkmechanismus ist vergleichbar

Der monoklonale Antikörper Dupilumab weist in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet bei Kindern den gleichen Wirkmechanismus wie bei Erwachsenen auf. Weiterhin greift Dupilumab mit der gezielten Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktionsvorgänge in grundlegende Mechanismen der altersunabhängigen Typ-2-Inflammation ein. Nach den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen gibt es keinen altersabhängigen Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist. Durch die gewichtsadaptierte Dupilumab-Gabe wird zudem eine mit Erwachsenen vergleichbare Pharmakokinetik sichergestellt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit sind vergleichbar

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie PRESCHOOL bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren und der Erwachsenenstudie CHRONOS zeigen zu Woche 16 gleichgerichtete, große klinische Effekte für die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber der zVT. Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt.

Ein Zusatznutzen bei den Erwachsenen liegt vor

In der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Die zVT ist vergleichbar

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren wurde ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zVT bestimmt.

In den Tragenden Gründen zu den Verfahren von Dupilumab für atopische Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren und bei Jugendlichen führt der G-BA aus, dass ein Evidenztransfer im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis gerechtfertigt sei, da sich Krankheitsbild und Pathogenese der atopischen Dermatitis bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnelten, keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter in der Erwachsenenstudie CHRONOS beobachtet wurde und die Zulassungsstudien AD-1652 und AD-1526 zu Woche 16 konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg aufzeigten. Für atopische Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren unter der Behandlung mit Dupilumab sind die genannten Kriterien ebenfalls erfüllt. Daher kann ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Evidenztransfer der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Erwachsenen auf die pädiatrische Zielpopulation durchgeführt werden.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	
		PRESCHOOL Woche 16	CHRONOS Woche 52		
Mortalität					
UE mit Todesfolge	OR	-	-	Kein größerer oder geringerer Nutzen	
	RR	-	-		
	RD	-	-		
Morbidität					
EASI					
EASI 75	OR	10,00 [4,54; 22,05], < 0,0001	2,69 [1,68; 4,32], < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich	
	RR	3,44 [2,03; 5,85], < 0,0001	1,50 [1,26; 1,79], < 0,0001		
	RD	47,40 [34,22; 60,58], < 0,0001	23,47 [13,08; 33,86], < 0,0001		
EASI 90	OR	25,02 [4,36; 143,52], 0,0004	3,35 [2,10; 5,32], < 0,0001		
	RR	7,45 [1,80; 30,77], 0,0058	2,01 [1,56; 2,58], < 0,0001		
	RD	25,18 [14,95; 35,41], < 0,0001	27,42 [16,76; 38,09], < 0,0001		
Juckreiz - Worst Scratch/Itch NRS / Peak Pruritus NRS					
Worst Scratch/Itch NRS / Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte	OR	6,97 [3,18; 15,26], < 0,0001	3,74 [2,32; 6,02], < 0,0001		
	RR	3,82 [2,13; 6,85], < 0,0001	1,94 [1,57; 2,40], < 0,0001		
	RD	38,91 [25,68; 52,14], < 0,0001	31,60 [20,90; 42,29], < 0,0001		
Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS / Peak Pruritus NRS)	MWD	-35,07 [-46,754; -23,393], < 0,0001	-27,0 [-36,79; -17,19] < 0,0001		
	H ^g	-0,98 [-1,300; -0,651]	-0,684 [-0,932; -0,435]		
Veränderung des Juckreizes (Worst	MWD	-2,42 [-3,100; -1,731], < 0,0001	-1,88 [-2,400; -1,351], < 0,0001		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
		PRESCHOOL Woche 16	CHRONOS Woche 52	
Scratch/Itch NRS / Peak Pruritus NRS)	H ^g	-1,13 [-1,451; -0,810]	-0,828 [-1,060; -0,596]	
SCORAD				
SCORAD 75	OR	45,50 [5,09; 406,83], 0,0007	3,18 [1,91; 5,27], < 0,0001	
	RR	21,02 [2,91; 151,99], 0,0028	2,28 [1,60; 3,24], < 0,0001	
	RD	25,24 [15,43; 35,05], < 0,0001	21,17 [11,07; 31,26], < 0,0001	
SCORAD 90	OR	7,22 [0,74; 70,42], 0,0891 ^a	1,90 [0,89; 4,06], 0,0969	
	RR	6,67 [0,35; 127,0], 0,2071	1,74 [0,88; 3,42], 0,1092	
	RD	3,61 [-0,40; 7,63], 0,0931	5,04 [-1,62; 11,70], 0,1030	
POEM				
POEM ≥ 6 Punkte	OR	4,24 [2,14; 8,40], < 0,0001	5,20 [2,88; 9,41], < 0,0001	
	RR	1,84 [1,39; 2,43], < 0,0001	1,56 [1,37; 1,78], < 0,0001	
	RD	32,93 [18,58; 47,27], < 0,0001	31,99 [23,29; 40,69], < 0,0001	
Veränderung des POEM	MWD	-7,37 [-9,592; -5,156] < 0,0001	-7,0 [-8,51; -5,57], < 0,0001	
	H ^g	-1,03 [-1,341; -0,721]	-1,077 [-1,302; -0,852]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
		PRESCHOOL Woche 16	CHRONOS Woche 52	
Schlafstörungen				
VAS Schlafstörungen des SCORAD \geq 1,5 Punkte	OR	2,32 [1,14; 4,74], 0,0209	3,20 [1,67; 6,13] 0,0005	
	RR	1,33 [1,00; 1,76], 0,0488	1,27 [1,12; 1,45], 0,0002	
	RD	18,36 [3,86; 32,85], 0,0209	20,14 [10,89; 29,39], 0,0004	
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD	MWD	-2,29 [-3,185; -1,386], < 0,0001	-1,1 [-1,56; -0,69], < 0,0001	
	H'g	-0,79 [-1,102; -0,480]	-0,591 [-0,820; -0,362]	
Schlafqualität NRS \geq 1,5 Punkte	OR	0,27 [0,03; 2,82], 0,2712	NE	
	RR	0,30 [0,03; 2,78], 0,2853	NE	
	RD	-2,77 [-7,91; 2,37], 0,2545	NE	
Veränderung der Schlafqualität NRS	MWD	0,87 [0,311; 1,433], 0,0023	NE	
	H'g	0,52 [0,185; 0,850]	NE	
EQ-5D VAS				
Veränderung der EQ- 5D VAS	MWD	NE	6,2 [2,46; 9,85], 0,0011	
	H'g	NE	0,379 [0,151; 0,606]	
Hautschmerzen				
Skin Pain Score \geq 1,5 Punkte	OR	8,37 [3,78; 18,56], < 0,0001	NE	
	RR	2,01 [1,48; 2,74], < 0,0001	NE	
	RD	42,50 [28,98; 56,02], < 0,0001	NE	
Veränderung des Skin Pain Score	MWD	-2,32 [-3,051; -1,584], < 0,0001	NE	
	H'g	-1,04 [-1,370; -0,711]	NE	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
CDLQI				Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
(C)DLQI 0 oder 1	OR	1,30 [0,20; 8,64], 0,7827	3,69 [2,27; 6,01], < 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
		PRESCHOOL Woche 16	CHRONOS Woche 52	
	RR	1,20 [0,22; 6,46], 0,8318	2,55 [1,84; 3,55], < 0,0001	
	RD	3,25 [-7,43; 13,93], 0,7849	25,63 [15,35; 35,90], < 0,0001	
(C)DLQI ≥ 6 Punkte	OR	5,34 [1,96; 14,56], 0,0014	2,51 [1,42; 4,45], 0,0016	
	RR	1,83 [1,16; 2,89], 0,0098	1,27 [1,12; 1,44], 0,0002	
	RD	36,62 [17,04; 56,20], 0,0008	17,61 [8,06; 27,17], 0,0013	
Veränderung des (C)DLQI	MWD	-5,43 [-7,931; -2,937], < 0,0001	-3,6 [-4,61; -2,55], < 0,0001	
	H'g	-0,95 [-1,390; -0,515]	-0,792 [-1,020; -0,564]	
IDQOL 0 oder 1	OR	11,00 [1,15; 105,08], 0,0376	NE	
	RR	7,98 [1,02; 62,36], 0,0477	NE	
	RD	17,01 [3,24; 30,77], 0,0195	NE	
IDQOL ≥ 6 Punkte	OR	7,00 [2,44; 20,07], 0,0004	NE	
	RR	2,69 [1,26; 5,75], 0,0114	NE	
	RD	45,05 [25,07; 65,03], 0,0002	NE	
Veränderung des IDQOL	MWD	-6,58 [-9,296; -3,872], < 0,0001	NE	
	H'g	-1,17 [-1,651; -0,687]	NE	
Sicherheit				
Gesamtrate aller UE	OR	0,61 [0,31; 1,21], 0,1535	1,31 [0,68; 2,53], 0,4226	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,86 [0,70; 1,06], 0,1529	1,04 [0,95; 1,13], 0,3958	
	RD	-10,50 [-24,78; 3,77], 0,1482	3,10 [-4,12; 10,33], 0,3990	
UE nach Schweregrad mild/moderat	OR	0,65 [0,33; 1,28], 0,2119	1,25 [0,73; 2,14], 0,4135	
	RR	0,87 [0,71; 1,08], 0,2111	1,05 [0,94; 1,17], 0,3936	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
		PRESCHOOL Woche 16	CHRONOS Woche 52	
	RD	-9,22 [-23,60; 5,16], 0,2073	3,81 [-5,05; 12,67], 0,3984	
UE nach Schweregrad schwer	OR	0,17 [0,04; 0,80], 0,0256	0,91 [0,42; 2,01], 0,8210	
	RR	0,19 [0,04; 0,84], 0,0290	0,92 [0,45; 1,89], 0,8213	
	RD	-10,41 [-18,59; -2,23], 0,0130	-0,71 [-6,73; 5,32], 0,8177	
SUE	OR	0,12 [0,02; 0,88], 0,0373 ^a	0,71 [0,23; 2,16], 0,5406	
	RR	NE ^b	0,72 [0,24; 2,10], 0,5422	
	RD	NE ^b	-1,44 [-5,71; 2,83], 0,5068	
UE, die zum Abbruch führen	OR	0,94 [0,06; 15,61], 0,9648	0,21 [0,05; 0,93], 0,0392	
	RR	0,94 [0,06; 15,08], 0,9648	0,23 [0,05; 0,96], 0,0431	
	RD	-0,08 [-3,53; 3,38], 0,9648	-6,12 [-10,02; -2,22], 0,0022	
<i>Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT</i>				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	OR	0,49 [0,16; 1,55], 0,2238	1,85 [1,10; 3,12], 0,0204	
	RR	0,52 [0,18; 1,50], 0,2263	1,63 [1,09; 2,43], 0,0176	
	RD	-5,51 [-14,33; 3,30], 0,2183	10,17 [0,96; 19,38], 0,0305	
PT: Reaktion an der Injektionsstelle	OR	-	1,97 [1,01; 3,86], 0,0470	
	RR	-	1,83 [1,02; 3,31], 0,0444	
	RD	-	6,61 [-0,64; 13,86], 0,0704	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR	0,51 [0,21; 1,26], 0,1420	0,61 [0,31; 1,18], 0,1416	
	RR	0,56 [0,26; 1,22], 0,1448	0,65 [0,36; 1,17], 0,1492	
	RD	-8,39 [-19,48; 2,71], 0,1374	-5,92 [-13,08; 1,25], 0,1052	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
		PRESCHOOL Woche 16	CHRONOS Woche 52	
PT: Asthma	OR	-	0,74 [0,27; 2,04], 0,5626	
	RR	-	0,75 [0,29; 1,98], 0,5642	
	RD	-	-1,49 [-6,20; 3,22], 0,5355	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^c	OR	0,46 [0,23; 0,94], 0,0325	0,36 [0,23; 0,57], < 0,0001	
	RR	0,57 [0,34; 0,96], 0,0351	0,55 [0,41; 0,75], 0,0001	
	RD	-15,42 [-29,26; -1,57], 0,0293	-24,29 [-34,49; -14,08], < 0,0001	
PT: Dermatitis atopisch	OR	0,32 [0,15; 0,72], 0,0060	0,29 [0,17; 0,48], < 0,0001	
	RR	0,41 [0,22; 0,79], 0,0074	0,43 [0,29; 0,63], < 0,0001	
	RD	-18,80 [-31,56; -6,03], 0,0042	-26,67 [-35,98; -17,35], < 0,0001	
SOC: Augenerkrankungen	OR	-	2,71 [1,61; 4,56], 0,0002	
	RR	-	2,20 [1,47; 3,28], 0,0001	
	RD	-	16,35 [6,96; 25,74], 0,0007	
PT: Konjunktivitis allergisch	OR	-	2,45 [1,11; 5,42], 0,0273	
	RR	-	2,29 [1,10; 4,75], 0,0260	
	RD	-	6,15 [-0,15; 12,45], 0,0558	
<p>-: Nicht aufgetreten a: Peto-Odds-Ratio b: Bei Berechnung des adjustierten RR und der adjustierten RD führt die Korrektur von Nullzellen (+0.5) zu nicht glaubwürdigen Effektschätzern. Aus diesem Grund wird nur das Peto-Odds-Ratio basierend auf Yusuf et al., 1985 dargestellt. c: Enthält das erkrankungsbezogene UE „atopische Dermatitis“</p> <p>CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; H´g: Hedges´ g; IDQOL: Infants´ Dermatitis Quality of Life Index; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: Nicht ermittelt; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
I	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren ^c mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Zulassungserweiterung auf Kinder von 6 bis 11 Jahren erfolgte bereits am 25.11.2020, Dupilumab ist für dieses Anwendungsgebiet bereits nutzenbewertet. Am 15.03.2023 erfolgte die Zulassungserweiterung auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Zusatznutzen von Dupilumab zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren wird im vorliegenden Nutzendossier basierend auf der Erwachsenenstudie CHRONOS sowie der Zulassungsstudie PRESCHOOL untersucht.

Da es sich bei der Zulassungsstudie PRESCHOOL um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie handelt, entspricht diese der Evidenzstufe Ib. In der Studie wurde die vom G-BA genannte zVT, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime, als leitliniengerechte Begleit- und Rescue-Therapie umgesetzt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Zulassungsstudie PRESCHOOL sowie Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Hilfe der 52-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie CHRONOS bei Erwachsenen erfolgt im vorliegenden Dossier ein Evidenztransfer. Basierend auf der Studie CHRONOS wurde in der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis der Erwachsenen ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

Die Daten aus der Erwachsenenstudie CHRONOS wurden bereits für die frühe Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren und bei Jugendlichen im Rahmen eines Evidenztransfers herangezogen. Wie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren und bei Jugendlichen ist ein Evidenztransfer im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis auch bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren gerechtfertigt. So sind Krankheitsbild und Pathogenese der atopischen Dermatitis bei Kindern und Erwachsenen hinreichend vergleichbar, es wurde keine bedeutsame Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere und das Alter in der Erwachsenenstudie CHRONOS beobachtet und die Zulassungsstudie PRESCHOOL weist zu Woche 16 konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg auf. Weiterhin wird die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen auch im EPAR bestätigt.

Das Verzerrungspotenzial der Erwachsenenstudie CHRONOS wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Weiterhin wird die Aussagekraft übertragener Ergebnisse durch die Zulassungsstudie PRESCHOOL und dem Vergleich der Ergebnisse beider Studien zu Woche 16 gestützt. Auf Basis der Zulassungsstudie PRESCHOOL und der Erwachsenenstudie CHRONOS, die beide einen direkten Vergleich zur zVT und Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten beinhalten, kann daher eine Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT abgeleitet werden. Dieser ist als **Hinweis** zu bewerten.

In den Studien PRESCHOOL zu Woche 16 und CHRONOS zu Woche 52 zeigen sich bzgl. der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschiede zugunsten der Behandlung mit Dupilumab (siehe Tabelle 1-7 und Tabelle 1-9). Die offene Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt hierbei die langanhaltende Wirksamkeit und die gute Verträglichkeit von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassende Übersicht über das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	
UE mit Todesfolge	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Morbidität	
EASI	Beträchtlicher Zusatznutzen
Juckreiz	
SCORAD	
POEM	
Schlafstörungen	
EQ-5D VAS	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
(C)DLQI, IDQOL	Beträchtlicher Zusatznutzen
Sicherheit	
Alle Sicherheitsendpunkte	Kein größerer oder geringerer Nutzen

In der Gesamtschau des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis zeigt sich eine **bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung** des therapielevanten Nutzens mit einem **beträchtlichen** Ausmaß des Zusatznutzens.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die atopische Dermatitis ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende Hautkrankheit, in deren Verlauf sich Phasen aus akuten Exazerbationen und Phasen der Verbesserung der Symptomatik abwechseln. Je nach Schwere der Erkrankung weisen die Exazerbationen unterschiedlich starke Symptomatik und Dauer auf. Insbesondere der Juckreiz und die damit einhergehenden Schlafstörungen sowie die sichtbaren Läsionen haben einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Besonders in früher Kindheit beginnende, schwere Formen der atopischen Dermatitis können die soziale, psychische und körperliche Entwicklung der Betroffenen negativ beeinträchtigen.

Die relevante Zielpopulation für Dupilumab in diesem Nutzendossier umfasst Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Die deutsche Leitlinie empfiehlt zur Objektivierung der Schweregradeinteilung die Verwendung der Schweregrad-Scores SCORAD, EASI oder den einfacheren IGA, nennt jedoch keine quantitativen Grenzen zu Schweregraden oder Schwellenwerten. In Anlehnung an ein Stufentherapieschema sprechen die Leitlinien von einer schweren atopischen Dermatitis bei persistierenden, schwer ausgeprägten Ekzemen.

Für eine systemische Therapie der atopischen Dermatitis kommen gemäß Stufenschema solche Patienten in Frage, deren Erkrankung mit topischen Therapien (topische Kortikosteroide oder topische Calcineurininhibitoren) nicht ausreichend kontrollierbar ist bzw. für die der Einsatz topischer Therapien in der für einen ausreichenden klinischen Effekt notwendigen Wirkstoffstärke nicht oder nicht mehr ratsam ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine kurative Therapie der atopischen Dermatitis ist nach derzeitigem Stand der medizinischen Forschung noch nicht möglich. Zur Behandlung der Symptomatik gibt es eine Reihe von Therapieoptionen, für Kinder < 6 Jahren gab es bisher jedoch keine Option, bei der ein immunspezifischer Wirkmechanismus zugrunde liegt. Daher besteht vor allem bei Kindern < 6 Jahren mit chronischen, schwer ausgeprägten Formen der atopischen Dermatitis häufig ein unbefriedigender Therapieerfolg hinsichtlich des Entzündungsgeschehens und der klinischen Symptomatik.

Für die Therapie der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern < 6 Jahren finden sich in den Leitlinien ausschließlich Off-Label-Therapien in Ergänzung zu den bei leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis empfohlenen Topika. Jedoch stehen einer längerfristigen Gabe von stark wirksamen TCS der Klasse III oder der Anwendung der Off-Label-Systemika und OCS schwerwiegende Nebenwirkungen und ein potenzieller Rebound-Effekt entgegen.

Für Kinder < 6 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis ist daher der therapeutische Bedarf für eine wirksame Langzeittherapie mit gutem Sicherheitsprofil besonders hoch.

Mit der Zulassungserweiterung des vollhumanen, zielgerichtet und spezifisch wirksamen Antikörpers Dupilumab wird erstmals eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für die schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren ermöglicht und damit der große therapeutische Bedarf dieser schwierig zu behandelnden pädiatrischen Population adressiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
I	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	2.717–3.907
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
I	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Beträchtlicher Zusatznutzen	2.717–3.907
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
I	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	8.485,23 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
I	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Topische Glukokortikosteroide (TCS)		
		TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	<i>Patientenindividuell unterschiedlich</i>
		TCS Klasse III Mometason (bspw. Momecutan®)		<i>Patientenindividuell unterschiedlich</i>
		Topische Calcineurininhibitoren (TCI)		
		Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	<i>Patientenindividuell unterschiedlich</i>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Dupixent sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Aus Anhang IIb der Entscheidung der Europäischen Kommission ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformationen), erfahren ist.

Atopische Dermatitis

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre ist in Tabelle 1-14 angegeben.

Tabelle 1-14: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen
5 kg bis < 15 kg	200 mg (eine Injektion zu 200 mg)	200 mg alle 4 Wochen (Q4W)
15 kg bis < 30 kg	300 mg (eine Injektion zu 300 mg)	300 mg alle 4 Wochen (Q4W)

Kinder (6 bis 11 Jahre)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahre ist in Tabelle 1-15 angegeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen
15 kg bis < 60 kg	300 mg (eine Injektion zu 300 mg) an Tag 1, gefolgt von weiteren 300 mg an Tag 15	300 mg alle 4 Wochen (Q4W)*, beginnend 4 Wochen nach der Tag-15-Dosis
ab 60 kg	600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg)	300 mg alle 2 Wochen (Q2W)

* Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 60 kg kann nach Ermessen des Arztes die Dosierung auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.

Dupilumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide (*Topical Corticosteroids*, TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (*Topical Calcineurin Inhibitors*, TCI) können angewendet werden, sollten aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Bei Patienten, deren atopische Dermatitis nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweist, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren. Falls die Behandlung mit Dupilumab unterbrochen werden muss, können die Patienten dennoch erneut erfolgreich behandelt werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 6 Monaten mit atopischer Dermatitis sind nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 5 kg sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 6 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren mit CRSwNP sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 18 Jahren mit Prurigo nodularis sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der Dupilumab-Fertigpen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bestimmt. Für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren mit atopischer Dermatitis und Asthma ist die Dupilumab-Fertigspritze die für die Anwendung in dieser Population geeignete Darreichungsform.

Dupilumab wird subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle ausgewählt werden.

Jede Fertigspritze bzw. jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die Anfangsdosis von 400 mg ist in zwei Injektionen zu je 200 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Die Anfangsdosis von 600 mg ist in zwei Injektionen zu je 300 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den in der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer zwölfwöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem Tdap-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden vier Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen auf sowohl den Tetanus-Impfstoff als auch auf den Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff waren im Dupilumab-Arm ähnlich wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden.

Daher können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Für Informationen zu Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

In einer klinischen Studie mit Patienten mit atopischer Dermatitis wurden die Wirkungen von Dupilumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten (Cytochrom-P450-Substrate) bewertet. Die aus der Studie gewonnenen Daten zeigten keine klinisch relevanten Wirkungen von Dupilumab auf die Aktivität von CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2C9.

Es ist nicht damit zu rechnen, dass sich Dupilumab auf die PK gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auswirkt. Ausgehend von der Populationsanalyse hatten häufig angewendete Begleitmedikationen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Wenn erforderlich, kann die Fertigspritze bzw. der Fertigpen aus dem Kühlschrank entnommen und bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur bis 25 °C vor Licht geschützt in der Packung aufbewahrt werden. Das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank ist in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton zu vermerken. Die Packung muss verworfen werden, wenn sie länger als 14 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder das Verfalldatum überschritten ist.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen befindet sich am Ende der Packungsbeilage.

Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend und farblos bis blassgelb sein. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, sollte sie nicht verwendet werden.

Nach der Entnahme der 200-mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 30 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur (bis zu 25 °C) angenommen hat.

Nach der Entnahme der 300-mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur (bis zu 25 °C) angenommen hat.

Die Fertigspritze oder den Fertigpen weder Hitze noch direktem Sonnenlicht aussetzen und nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze bzw. der Fertigpen in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln. Das Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Risk-Management-Plan

Es sind keine zusätzlichen risikominimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.