

# Dupilumab (atopische Dermatitis, 6 Monate bis 5 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-25

Version: 1.0

Stand: 28.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1588

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Dupilumab (atopische Dermatitis, 6 Monate bis 5 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

30.03.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-25

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christina Keksel
- Lisa Junge
- Christopher Kunigkeit
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Anke Schulz
- Dorothea Sow
- Pamela Wronski

### **Schlagwörter**

Dupilumab, Dermatitis – Atopische, Kind – Vorschul-, Kleinkind, Nutzenbewertung, NCT02260986, NCT03346434

### **Keywords**

Dupilumab, Dermatitis – Atopic, Child – Preschool, Infant, Benefit Assessment, NCT02260986, NCT03346434

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Dupilumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 I, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 I, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## Teil I: Nutzenbewertung



# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.14
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.27
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.27
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.28
I 4.3 Ergebnisse .....	I.28
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.35
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.37
I 6 Literatur.....	I.40
I Anhang A Suchstrategien.....	I.44
I Anhang B Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der Studie PRESCHOOL.....	I.45
I Anhang C Patientencharakteristika des Altersstratums $\geq 18$ bis $< 40$ Jahre der Studie CHRONOS .....	I.50
I Anhang D Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie PRESCHOOL).....	I.51
I Anhang E Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie CHRONOS).....	I.54
I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.55

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab .....	I.5
Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab .....	I.12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS .....	I.14
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS .....	I.29
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, stetig) RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	I.31
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab im Vergleich zu einem patientenindividuell optimierten Therapieregime .....	I.37
Tabelle 9: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.39
Tabelle 10: Charakterisierung der Studie PRESCHOOL – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS .....	I.45
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention (Studie PRESCHOOL) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	I.46
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch (Studie PRESCHOOL) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	I.48
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch (Altersstratum $\geq 18$ bis $< 40$ Jahre der Studie CHRONOS) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS .....	I.50
Tabelle 14: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	I.51
Tabelle 15: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	I.53
Tabelle 16: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu EASI und SCORAD – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	I.54

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CMQ	Customized MedDRA Query
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IDQOL	Infants' Dermatitis Quality of Life Index
IGA	Investigator's Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MI	multiple Imputation
NRS	Numerical Rating Scale
oSCORAD	objective Scoring Atopic Dermatitis
KI	Konfidenzintervall
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	Systemorganklasse
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikoide (Kortikosteroide)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt <sup>b</sup>	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li><li>▪ Tacrolimus (topisch)</li></ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA 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 nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Zudem weist der G-BA darauf hin, dass im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt sein können.</p> <p>b. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Dupilumab als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ohne allerdings die Hinweise des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu nennen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden

randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen herangezogen.

### **Studie PRESCHOOL zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet**

Der pU zieht neben der Studie R668-AD-1224 (im Folgenden als Studie CHRONOS bezeichnet; siehe unten) für seine Bewertung die Studie PRESCHOOL heran. Die Studie PRESCHOOL ist eine 2-teilige Studie zu Dupilumab bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahre. Teil A wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet. Bei Teil B handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. In die Studie wurden insgesamt 162 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Dupilumab (N = 83) oder Placebo (N = 79) randomisiert.

### ***Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

In der Studie PRESCHOOL erhielten zu Studienbeginn alle Kinder eine einheitliche Hintergrundtherapie mit schwach wirksamen topischen Glukokortikoiden (TCS); eine Therapieeskalation auf mittelstark oder stark wirksame TCS oder Tacrolimus (topisch) entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie war ohne permanenten Therapieabbruch erst nach Tag 14 und auch nur bei nicht tolerierbarer Symptomatik erlaubt. Gleiches galt für den Einsatz systemischer Glukokortikoide, wobei deren Einsatz zum permanenten Therapieabbruch führte.

Die Patientinnen und Patienten wiesen gemäß verschiedener Instrumente zur Schweregradeinteilung überwiegend eine schwere Krankheitsausprägung auf. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass der alleinige Einsatz von schwach wirksamen TCS zu Studienbeginn für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nicht ausreichend war. Zudem entspricht die alleinige Anwendung von TCS Klasse I zu Studienbeginn nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auch im Studienverlauf wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht hinreichend umgesetzt. So erhielten im Vergleichsarm zu Woche 2 nur 8 (10,1 %) und zu Woche 3 nur 16 von 79 (20,3 %) Kindern eine Rescue-Therapie. Ab Woche 12 bis Woche 16 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie im Vergleichsarm bei 62 %. Zu Woche 12 war allerdings nur 1 Kind (1,3 %) und zu Woche 16 nur 4 von 79 (5,1 %) Kindern läsionsfrei (IGA = 0) oder fast läsionsfrei (IGA = 1). Zudem ist unklar, wie lange die Rescue-Therapie bei den einzelnen Kindern verabreicht wurde. Der alleinige Einsatz von TCS Klasse I bei einem relevanten Teil der Kinder über den gesamten Studienverlauf bei bestehender überwiegend schwerer Symptomatik ist damit nicht angemessen und entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Studiendauer zu kurz, um langfristige Effekte von Dupilumab auf chronisch-entzündlichen Verlauf der atopischen Dermatitis zu beurteilen***

Aufgrund des chronisch-entzündlichen Verlaufs der atopischen Dermatitis, wird für die frühe Nutzenbewertung eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen vorausgesetzt, da insbesondere für die Zielpopulation der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis die dauerhafte Kontrolle der Erkrankung sowie die langfristige Schubprävention zentrale Therapieziele darstellen. Auch der G-BA sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Behandlungsdauer von 24 Wochen als regelhaft erforderlich, eine Behandlungsdauer von 52 Wochen als wünschenswert an.

Die Studie PRESCHOOL ist mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen daher insgesamt zu kurz, um langfristige Effekte von Dupilumab auf den chronischen-entzündlichen Verlauf der atopischen Dermatitis zu beurteilen. Allerdings kann die Studie zur Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CHRONOS auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre dienen.

### **Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums $\geq 18$ bis $< 40$ Jahre der Studie CHRONOS auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre**

Neben der Studie PRESCHOOL mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre liegt die 52-wöchige Studie CHRONOS mit Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie CHRONOS ausschließlich auf Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, möglich. Für Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt, kann auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden. Dies wird nachfolgend begründet.

Das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis ist insgesamt heterogen. Insbesondere das klinische Erscheinungsbild der frühkindlichen atopischen Dermatitis unterscheidet sich von dem von Erwachsenen. Etwa 1 bis 2 Jahre nach Krankheitsbeginn dominieren lichenifizierte, chronische Läsionen, vor allem Beugeneckzeme mit Lichenifikation und trockener Schuppung. Diese sind charakteristisch für das Krankheitsbild Erwachsener.

Da in die Studie PRESCHOOL Kinder ab 6 Monaten eingeschlossen wurden, war das Vorliegen einer bereits chronifizierten atopischen Dermatitis kein Einschlusskriterium. Es ist davon auszugehen, dass bei der Mehrheit der Studienpopulation die atopische Dermatitis bereits chronifiziert war bzw. chronische Läsionen vorlagen. Allerdings gab es auch Kinder mit erst seit kurzem bestehender atopischer Dermatitis (Krankheitsdauer 0 Jahre), bei denen damit noch keine Chronifizierung der Erkrankung eingetreten war. Wie hoch dieser Anteil ist, ist unklar. In die Studie CHRONOS wurden dagegen ausschließlich Erwachsene mit chronischer atopischer Dermatitis eingeschlossen.

Es ist unklar, wie sich Unterschiede bezüglich der Chronifizierung und Lokalisation der Erkrankung in den beiden Patientenpopulationen auswirken. Aus diesem Grund ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung ausschließlich auf diejenigen Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, möglich.

Darüber hinaus stützen in der vorliegenden Datenkonstellation folgende Charakteristika der Studien CHRONOS und PRESCHOOL die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie CHRONOS auf diejenigen Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt:

- In der Studie CHRONOS wird keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter sowie die Krankheitsschwere beobachtet.
- Innerhalb und im Vergleich mit der Studie CHRONOS zu Woche 24 und Woche 52 sowie den Studien AD-1526 mit 12 bis < 18-Jährigen und AD-1652 mit 6 bis < 12-Jährigen (jeweils zu Woche 16) zeigen sich insgesamt in der Studie PRESCHOOL zu Woche 16 über die verschiedenen Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte.

Um sich der Zielpopulation anzunähern, wird für die Bewertung aus der Studie CHRONOS das Altersstratum  $\geq 18$  bis < 40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis berücksichtigt. Es werden die Ergebnisse zu Woche 52 herangezogen. Als Grundlage für die Übertragung dienen die Endpunkte, die die Grundlage für das Fazit der Dossierbewertung A17-63 und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bildeten.

### **Studienpool und Studiendesign**

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird das Altersstratum  $\geq 18$  bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.

#### **Studie CHRONOS**

Bei der bereits bekannten Studie CHRONOS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, 3-armige Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) + TCS mit Placebo + TCS bei Erwachsenen über 52 Wochen. Für die Bewertung ist der Dupilumabarm relevant, in der Dupilumab in einer Dosierung von 300 mg alle 2 Wochen verabreicht wurde.

Spätestens 7 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation mussten alle Patientinnen und Patienten 2-mal täglich Emollenzien 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. Bei fortbestehender oder sich verschlechternder Symptomatik erfolgte eine als Rescue-Therapie bezeichnete Therapieeskalation mit stark oder

sehr stark wirksamen TCS, systemischen Therapien oder Fototherapie. Für die ausführliche Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika einschließlich der Einschränkungen der Studie siehe Dossierbewertung A17-63.

### **Verzerrungspotenzial**

Zur Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials der Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63.

Aufgrund der Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der Studie CHRONOS auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis wird analog zum Vorgehen in A20-01 und A20-123 das Verzerrungspotenzial aller in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Ergebnisse als hoch angesehen.

### **Ergebnisse**

#### ***Morbidität***

##### *Symptomatik: Juckreiz (Peak Pruritus Numerical Rating Scale [NRS])*

Für den Symptomendpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) werden Responderanalysen für eine Verbesserung  $\geq 4$  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 (Patient-Oriented Eczema Measure [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. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

##### *Symptomatik: Schlafstörungen (visuelle Analogskala [VAS] des SCORAD)*

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. 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 für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für



diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *Dermatology Life Quality Index (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. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

### **Nebenwirkungen**

#### *Spezifische unerwünschte Ereignisse (UEs)*

#### Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich für das relevante Altersstratum zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des Altersstratums  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der Studie CHRONOS für die Zielpopulation der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Diese positiven Effekte zeigen sich auch nach 16 Wochen in der ergänzend dargestellten Studie PRESCHOOL mit Patientinnen und Patienten der Zielpopulation.

Im relevanten Altersstratum zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein negativer Effekt, der durch den Endpunkt Augenerkrankungen hervorgerufen wird. Dieser negative Effekt zeigt sich in der ergänzend dargestellten Studie PRESCHOOL mit Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nicht. Insgesamt stellt der negative Effekt im Endpunkt Augenerkrankungen im relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS die positiven Effekte von Dupilumab nicht infrage.

Die Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie führten in der Dossierbewertung A17-63 zu einer Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar; die Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar wird für das relevante Altersstratum in der vorliegenden Nutzenbewertung beibehalten.

Zusammenfassend gibt es für diejenigen Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab.

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>
Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt <sup>c</sup>	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>▪ Tacrolimus (topisch)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt<sup>d</sup>: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</li> <li>▪ Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt<sup>d</sup>: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA 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 nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Zudem weist der G-BA darauf hin, dass im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt sein können.</p> <p>b. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre wir das Stratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.</p> <p>c. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Dupilumab als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p> <p>d. bezüglich Chronifizierung und Lokalisation der Läsionen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt <sup>b</sup>	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li><li>▪ Tacrolimus (topisch)</li></ul>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA 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 nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Zudem weist der G-BA darauf hin, dass im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt sein können.	
b. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Dupilumab als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ohne allerdings die Hinweise des G-BA (siehe Tabelle 4) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu nennen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen herangezogen. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wird auch vom G-BA regelhaft gefordert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Zielpopulation der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre RCTs mit einer Mindestbehandlungsdauer von 13 Wochen berücksichtigt. Darüber hinaus legt der pU für Patientinnen und Patienten im Alter  $\geq 6$  Jahre eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen fest. Diese Festlegung trifft der pU, um der geforderten Mindestbehandlungsdauer des G-BA gerecht zu werden und im Rahmen eines

Evidenztransfers Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten einer älteren Patientenpopulation auf die Zielpopulation der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre zu übertragen.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dupilumab (Stand zum 27.01.2023)
- bibliografische Recherche zu Dupilumab (letzte Suche am 27.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dupilumab (letzte Suche am 25.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dupilumab (letzte Suche am 25.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 25.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
R668-AD-1224 (CHRONOS <sup>d, e</sup> )	nein	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5-9]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>e. Für die Ableitung des Zusatznutzens für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre wird das Altersstratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre herangezogen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCS: topische Glukokortikoide</p>						

In der vorliegenden Datenkonstellation wird für die Nutzenbewertung von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre das Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der Studie R668-AD-1224 (im Folgenden als Studie CHRONOS bezeichnet) herangezogen. Die Studie ist bereits aus der Dossierbewertung A17-63 [6], A19-75 [7], dem zugehörigen Addendum A20-01 [9] sowie der Dossierbewertung A20-123 [8] bekannt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für seine Bewertung von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet neben Daten der Studie CHRONOS die Studie PRESCHOOL mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre einschließt. Die Daten der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS zieht der pU heran, um deren Ergebnisse auf die Zielpopulation der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre zu übertragen, da die Studie PRESCHOOL mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erfüllt.

In der vorliegenden Datenkonstellation kann die Studie PRESCHOOL zur Überprüfung der Übertragbarkeit von Ergebnissen von Erwachsenen auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre dienen (siehe unten).

### **Studie PRESCHOOL zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet**

Die vom pU herangezogene Studie PRESCHOOL ist zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Die Studie PRESCHOOL wird zunächst beschrieben und anschließend deren fehlende Eignung für die Bewertung des Zusatznutzens begründet.

#### ***Studiencharakteristika***

##### *Studiendesign*

Die Studie PRESCHOOL ist eine 2-teilige Studie der Phase II/III zu Dupilumab bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahre. Bei Teil A handelt es sich um eine offene Studie zur Untersuchung von Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab nach einer Einmalgabe bei Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis. Bei Teil B handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo bei Kindern mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis.

Für die vorliegende Bewertung kann nur Teil B der Studie PRESCHOOL zur Überprüfung der Übertragbarkeit von Ergebnissen von Erwachsenen auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre dienen. Teil A wird daher nachfolgend nicht weiter betrachtet und die weiteren Ausführungen zur Studie PRESCHOOL beziehen sich ausschließlich auf Teil B.

Wie bereits beschrieben wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Zudem

mussten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss unzureichend auf topische Therapien angesprochen haben. Unzureichendes Ansprechen war definiert als Nichterreichen und / oder Nichtaufrechterhalten einer Remission und einer niedrigen Krankheitsaktivität (Investigator's Global Assessment [IGA] 0 bis 2) trotz täglicher Behandlung mit mittelstark bis stark wirksamen topischen Glukokortikoiden (TCS) mit oder ohne topische Calcineurininhibitoren (TCI) über mindestens 28 Tage oder der maximal empfohlenen Behandlungsdauer, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist. Eine dokumentierte systemische Behandlung in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss wurde ebenfalls als unzureichendes Ansprechen auf topische Therapien gewertet. In die Studie wurden insgesamt 162 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Dupilumab (N = 83) oder Placebo (N = 79) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Gewicht ( $\geq 5$  bis  $< 15$  kg vs.  $\geq 15$  bis  $< 30$  kg), Schweregrad der Erkrankung (IGA = 3 vs. IGA = 4) und Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. China). Insgesamt 11 der eingeschlossenen Kinder (6,8 %) waren zu Studienbeginn jünger als 2 Jahre.

Die Dosierung von Dupilumab erfolgte gemäß Zulassung [10,11] gewichtsabhängig 1-mal alle 4 Wochen subkutan: Patientinnen und Patienten  $\geq 5$  bis  $< 15$  kg erhielten 200 mg Dupilumab, Patientinnen und Patienten  $\geq 15$  bis  $< 30$  kg erhielten 300 mg Dupilumab. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten alle 4 Wochen Placebo subkutan.

Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Anschließend bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an der offenen, 1-armigen Studie R668-AD-1434 teilzunehmen. Patientinnen und Patienten, die eine Teilnahme an der Studie R668-AD-1434 ablehnten, wurden im Rahmen der Studie PRESCHOOL für 12 Wochen nachbeobachtet.

#### *Schweregrad der Erkrankung*

Der objektive Schweregrad der Erkrankung (mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis) wurde in der Studie PRESCHOOL anhand folgender Kriterien definiert: Anteil der betroffenen Körperoberfläche  $\geq 10$  % und Eczema Area and Severity Index (EASI)  $\geq 16$  und IGA  $\geq 3$ . Die Zulassung von Dupilumab umfasst allerdings ausschließlich Patientinnen und Patienten von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis.

Im Jahr 2021 wurden Checklisten zur Indikationsstellung einer systemischen Therapie bei Erwachsenen, Jugendlichen sowie Kindern von 6 bis 11 Jahren veröffentlicht [12-14]. Diese beinhalten unter anderem Kriterien für die Einstufung des objektiven Schweregrads. Für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahre existiert bisher keine offizielle Checkliste. Da Dupilumab allerdings bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren wie bei der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls nur bei schwerer atopischer Dermatitis zugelassen ist, wird in der vorliegenden Situation die Checkliste als Annäherung unter anderem zur Bewertung des objektiven Schweregrads herangezogen.

Gemäß der Checkliste liegt ein relevanter objektiver Schweregrad, d. h. im vorliegenden Fall eine schwere atopische Dermatitis vor, wenn  $\geq 1$  der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Globaler Schweregrad (IGA)  $\geq 4$  auf einer 5-teiligen Skala oder
- EASI  $> 21$  oder
- Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)  $> 50$  / objektiver SCORAD (oSCORAD)  $> 38$  oder
- therapierefraktär befallene Körperoberfläche von  $> 15\%$  oder
- therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven / sichtbaren Arealen oder
- hohe Frequenz von Schüben ( $> 10$ /Jahr) unter derzeitiger Therapie

Gemäß IGA = 4 hatten 77 % der eingeschlossenen Kinder eine schwere atopische Dermatitis. Zum EASI und SCORAD liegen für die Studie PRESCHOOL Angaben vor, die abweichend von der Checkliste den Schwellenwert 21 bzw. 50 einschließen. Einen EASI  $\geq 21$  hatten etwa 83 % der Kinder. Basierend auf dem Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem SCORAD  $\geq 50$  von 98 % ist das Kriterium des relevanten objektiven Schweregrads für nahezu alle Patientinnen und Patienten in Teil B der Studie PRESCHOOL erfüllt (siehe Tabelle 12 in I Anhang B). Darüber hinaus zeigen sich für die verschiedenen Merkmale zur Krankheitsschwere, zu denen für die Studie PRESCHOOL Subgruppenanalysen vorliegen (EASI  $< 21$  vs.  $\geq 21$ , IGA = 3 vs. IGA = 4, Juckreiz – Worst Scratch/Itch NRS  $< 7$  vs.  $\geq 7$ ) keine bedeutsamen Effektmodifikationen.

In der vorliegenden Situation kann daher zur Überprüfung der Übertragbarkeit von Ergebnissen von Erwachsenen auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre (siehe unten) die Gesamtpopulation der Studie PRESCHOOL dienen.

#### *Eignung der Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie*

Wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, wurden Checklisten zur Indikationsstellung einer systemischen Therapie bei Erwachsenen, Jugendlichen sowie Kindern von 6 bis 11 Jahren veröffentlicht [12-14]. Für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahre wird zur Bewertung der Eignung für eine systemische Therapie für die in die Studie PRESCHOOL eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als Annäherung die Checkliste für Kinder von 6 bis 11 Jahren verwendet.

Laut der Checkliste sind Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie geeignet, wenn sowohl ein relevanter objektiver Schweregrad (z. B. ermittelt anhand des EASI  $> 21$ , des SCORAD  $> 50$  oder der betroffenen Körperoberfläche  $> 15\%$ , siehe oben), eine relevante subjektive Belastung (anhand des Fragebogens Children's Dermatology Life Quality Index [CDLQI] zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [CDLQI  $> 10$ ], des Juckreizes [ $> 6$  auf einer visuellen Analogskala [VAS] oder Numerical Rating Scale [NRS] von 0 bis 10] oder relevanter Störung des Nachtschlafs aufgrund von Juckreiz / Ekzem) als auch ein fehlendes



Therapieansprechen vorliegen. In der europäischen Leitlinie werden hingegen keine stringenter subjektiven Kriterien bezüglich der Indikationsstellung zur systemischen Therapie gefordert [15,16].

Der relevante objektive Schweregrad der Erkrankung wurde basierend auf dem Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem SCORAD  $\geq 50$  (siehe Tabelle 12 in I Anhang B) von 98 % als Kriterium des relevanten objektiven Schweregrads bei nahezu allen Patientinnen und Patienten erfüllt.

Zur Beurteilung der relevanten subjektiven Belastung wird gemäß der oben genannten Checkliste unter anderem ein Wert des CDLQI  $> 10$  genannt. Da in der Studie PRESCHOOL bei Kindern  $< 4$  Jahre als Instrument zur Erfassung der Lebensqualität der Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQOL) herangezogen wurde, werden sowohl CDLQI als auch IDQOL betrachtet. Bei beiden Instrumenten sind jeweils Werte zwischen 0 und 30 möglich [17-19], sodass der Schwellenwert 10 auch für den IDQOL herangezogen wird. Es liegen jeweils Mittelwert und Standardabweichung des CDLQI und IDQOL zu Studienbeginn vor (siehe Tabelle 12 in I Anhang B). Unter der Annahme, dass die mittels CDLQI und IDQOL erhobenen Werte der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn normalverteilt waren, wurden anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen in eigenen Berechnungen die Anteile der Kinder geschätzt, die über dem Schwellenwert von 10 lägen. Demnach hätten 90 % der Kinder einen CDLQI bzw. IDQOL  $> 10$  und somit das Kriterium der relevanten subjektiven Belastung erfüllt.

Das fehlende Therapieansprechen ist bereits durch die Einschlusskriterien der Studie PRESCHOOL erfüllt. Die Patientinnen und Patienten mussten unzureichend auf eine topische Therapie angesprochen haben (zur Definition siehe oben) oder eine dokumentierte systemische Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss aufweisen.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass für die Studienpopulation der Studie PRESCHOOL eine systemische Therapie infrage kommt, da – unter der Annahme einer Normalverteilung für die Beurteilung der relevanten subjektiven Belastung – die Kriterien für eine systemische Therapie bei über 80 % der Patientinnen und Patienten mit hinreichender Sicherheit erfüllt sind.

#### *Hintergrundtherapie und Rescue-Therapie*

Spätestens 7 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 2-mal täglich Emollenzien als Hintergrundtherapie anwenden, wobei für einen Studieneinschluss mindestens 11 von möglichen 14 Applikationen ausreichend waren. 14 Tage vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation wurde eine standardisierte Hintergrundtherapie mit schwach wirksamen TCS auf Hautstellen mit aktiven Läsionen initiiert. Nach Ermessen des Arztes konnten schwach wirksame TCS 1-mal täglich

auch auf Bereichen mit dünner Haut (z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereich) eingesetzt werden. Bei einem IGA  $\leq 2$  wurde die Anwendung der schwach wirksamen TCS auf 3-mal pro Woche reduziert. Bei läsionsfreiem Hautbild (entsprechend einem IGA = 0) wurden die TCS abgesetzt. Traten erneut Läsionen auf, wurde die Behandlung mit schwach wirksamen TCS reinitiiert. Bei einem IGA  $\geq 3$  oder nicht tolerierbarer Symptomatik unter 1-mal täglicher Behandlung mit schwach wirksamen TCS konnte die Therapie eskaliert werden.

Eine Therapieeskalation mit mittelstark oder stark wirksamen TCS (jeweils 1-mal täglich), TCI (an Stellen mit dünner Haut), systemischen Glukokortikoiden sowie systemischen nicht steroidal Immunsuppressiva wurde in der Studie PRESCHOOL als Rescue-Therapie bezeichnet und war erst ab Tag 14 erlaubt. Diese Therapien waren gemäß Studienunterlagen nur als Rescue-Therapie erlaubt, werden in Modul 4 I des Dossiers (Abschnitt 4.3.1.2.1) jedoch zum deutlich überwiegenden Teil als Begleitmedikation aufgeführt, weshalb sich nachfolgend auf diese Angaben bezogen wird. Nach Möglichkeit sollte zunächst mit einer topischen Behandlung mit mittelstark oder stark wirksamen TCS eskaliert werden. Nur Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer topischen Behandlung über mindestens 7 Tage keine angemessene Verbesserung eintrat, sollten systemische Therapien erhalten. Die Behandlung mit systemischen Therapien führte zum permanenten Abbruch der Studienmedikation. Insgesamt erhielten nur wenige Kinder eine Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (3 von 83 Kindern im Dupilumabarm und 6 von 78 Kindern im Vergleichsarm). Kein Kind erhielt systemische nicht steroidale Immunsuppressiva als Therapieeskalation. Eine Therapieeskalation mit mittelstark wirksamen TCS erhielten im Dupilumabarm 33 von 83 Kindern (40 %) und im Vergleichsarm 52 von 78 Kindern (67 %). Stark wirksame TCS erhielten im Dupilumabarm 4 Kinder (5 %) und im Vergleichsarm 15 Kinder (19 %).

### ***Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung von TCS der Klassen 2 bis 3 und Tacrolimus (topisch) festgelegt. Im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie können außerdem systemische Glukokortikoide angezeigt sein. Eine patientenindividuelle Entscheidung, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre, war in der Studie PRESCHOOL allerdings nicht vorgesehen. In der Studie PRESCHOOL erhielten zu Studienbeginn alle Kinder eine einheitliche Hintergrundtherapie mit schwach wirksamen TCS; eine Therapieeskalation auf mittelstark oder stark wirksame TCS oder Tacrolimus (topisch) entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie war ohne permanenten Therapieabbruch erst nach Tag 14 und auch nur bei nicht tolerierbarer Symptomatik erlaubt. Gleiches galt für den Einsatz systemischer Glukokortikoide, wobei deren Einsatz zum permanenten Therapieabbruch führte (siehe oben).

Die Patientinnen und Patienten wiesen gemäß der Schweregradeinteilung nach EASI [20] und SCORAD [15] überwiegend eine schwere Krankheitsausprägung auf. Nach der Einteilung des Schweregrades nach IGA [21] war die Krankheitsausprägung schwer (IGA = 4) in beiden Behandlungsarmen zu über 75 % vertreten (siehe Tabelle 12 in I Anhang B). Im Mittel waren etwa 58 % der Körperoberfläche von atopischer Dermatitis betroffen. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass der alleinige Einsatz von schwach wirksamen TCS zu Studienbeginn für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nicht ausreichend war. Zudem entspricht die alleinige Anwendung von TCS Klasse I zu Studienbeginn nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auch im Studienverlauf wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht hinreichend umgesetzt. So erhielten im Vergleichsarm zu Woche 2 nur 8 (10,1 %) und zu Woche 3 nur 16 von 79 (20,3 %) Kindern eine Rescue-Therapie. Ab Woche 12 bis Woche 16 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie im Vergleichsarm bei 62 %. Zu Woche 12 war allerdings nur 1 Kind (1,3 %) und zu Woche 16 nur 4 von 79 (5,1 %) Kindern läsionsfrei (IGA = 0) oder fast läsionsfrei (IGA = 1). Zudem ist unklar, wie lange die Rescue-Therapie bei den einzelnen Kindern verabreicht wurde. Der alleinige Einsatz von TCS Klasse I bei einem relevanten Teil der Kinder über den gesamten Studienverlauf bei bestehender überwiegend schwerer Symptomatik ist damit nicht angemessen und entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime) umfasst im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis sowohl einen reaktiven als auch einen proaktiven Therapieansatz. Beim reaktiven Therapieansatz werden die topischen Therapien nach Abklingen der akuten Läsionen abgesetzt, erst bei Wiederauftreten von Läsionen werden diese erneut eingesetzt. Beim proaktiven Therapieansatz werden betroffene Hautareale auch nach Abklingen der Hautveränderung mit topischen Therapien weiterbehandelt (intermittierende Nachbehandlung; 1- bis 2-mal pro Woche) [15,22,23]. Eine Rescue-Therapie kann grundsätzlich Teil eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Sinne eines reaktiven Therapieansatzes darstellen. Allerdings wurde in der Studie PRESCHOOL im Vergleichsarm mit der erst bei nicht tolerierbarer Symptomatik eingesetzten Rescue-Therapie weder der reaktive noch der proaktive Therapieansatz umgesetzt. Inwieweit für einen Teil der Patientinnen und Patienten der proaktive Therapieansatz die patientenindividuell optimierte Therapiestrategie dargestellt hätte, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes in der Studie PRESCHOOL nicht hinreichend umgesetzt.

***Studiendauer zu kurz, um langfristige Effekte von Dupilumab auf chronisch-entzündlichen Verlauf der atopischen Dermatitis zu beurteilen***

Die Behandlungsdauer der vom pU herangezogenen Studie PRESCHOOL beträgt 16 Wochen. Damit erfüllt die Studie PRESCHOOL nicht die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der pU verweist auf die Stellungnahme der Ethikkommission bei der Bundesärztekammer [24], die Studien bei Kindern und Jugendlichen nur dann befürwortet, wenn die Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht ausreichend beantwortet werden kann. Da für Erwachsene ein umfangreiches Studienprogramm mit RCTs vorliegt, ist aus Sicht des pU eine Behandlungsdauer von 16 Wochen bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahre für die Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend. Der pU führt aus, zusätzlich Langzeitdaten aus der RCT CHRONOS mit Erwachsenen für die frühe Nutzenbewertung heranzuziehen, um für diese Patientengruppe, die für chronische Erkrankungen geltende Anforderung einer Ergebnisdarstellung über 24 Wochen zu erfüllen. Zusätzlich zur Studie PRESCHOOL zieht der pU daher Ergebnisse der Studie CHRONOS mit Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zu Woche 52 heran, um diese auf die Zielpopulation der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis zu übertragen (siehe oben).

Aufgrund des chronisch-entzündlichen Verlaufs der atopischen Dermatitis, wird für die frühe Nutzenbewertung eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen vorausgesetzt, da insbesondere für die Zielpopulation der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis die dauerhafte Kontrolle der Erkrankung sowie die langfristige Schubprävention zentrale Therapieziele darstellen. Auch der G-BA sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Behandlungsdauer von 24 Wochen als regelhaft erforderlich, eine Behandlungsdauer von 52 Wochen als wünschenswert an.

Die Studie PRESCHOOL ist mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen daher insgesamt zu kurz, um langfristige Effekte von Dupilumab auf den chronischen-entzündlichen Verlauf der atopischen Dermatitis, zu beurteilen. Allerdings kann die Studie zur Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CHRONOS auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre dienen (siehe unten). Die Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der Studie PRESCHOOL werden in Tabelle 10, Tabelle 11 und Tabelle 12 in I Anhang B dargestellt.

**Studie CHRONOS**

Die Studie CHRONOS wurde bereits in den Dossierbewertungen A17-63 [6], A19-75 [7] und dem zugehörigen Addendum A20-01 [9] sowie A20-123 [8] zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen bzw. Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, herangezogen. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde,

kontrollierte, 3-armige Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) + TCS mit Placebo + TCS über 52 Wochen. Insgesamt wurden 740 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Dupilumab 300 mg 1-mal pro Woche<sup>1</sup> (N = 319), Dupilumab 300 mg 1-mal alle 2 Wochen (N = 106) oder Placebo 1-mal pro Woche subkutan (N = 315) zugewiesen.

Spätestens ab 7 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation mussten alle Patientinnen und Patienten 2-mal täglich Emollenzien 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. Bei fortbestehender oder sich verschlechternder Symptomatik erfolgte eine als Rescue-Therapie bezeichnete Therapieeskalation mit stark oder sehr stark wirksamen TCS, systemischen Therapien oder Fototherapie.

Für die ausführliche Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika der bereits bekannten Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63 [6].

### ***Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums $\geq 18$ bis $< 40$ Jahre auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre***

Unter bestimmten Umständen ist eine Übertragbarkeit von Ergebnissen von einer Population auf eine andere Population möglich, für die keine oder nur unzureichende Daten zur Verfügung stehen. In der vorliegenden Situation liegen für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, Ergebnisse aus der RCT PRESCHOOL vor. Eingeschlossen wurden Kinder mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Es wird dennoch die Gesamtpopulation betrachtet, da gemäß der Schwellenwerte der Instrumente EASI und SCORAD zur Bewertung des Schweregrads der Anteil an Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis ausreichend sicher über 80 % liegt (siehe oben). Die Studie PRESCHOOL ist allerdings nicht geeignet die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten, da als zentraler Punkt die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht hinreichend umgesetzt wurde (siehe oben). Zudem war die Behandlungsdauer nicht ausreichend lang, um Aussagen zum Zusatznutzen einer langfristigen Dupilumab-Gabe bei atopischer Dermatitis zu treffen.

In der vorliegenden Datenkonstellation ist die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie CHRONOS ausschließlich auf Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, möglich. Für Kinder, deren Krankheitsbild dem von

---

<sup>1</sup> Eine Dosierung von 300 mg 1-mal pro Woche ist in Deutschland nicht zugelassen und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt, kann auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden. Dies wird nachfolgend begründet.

Das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis ist insgesamt heterogen [25-27]. Insbesondere das klinische Erscheinungsbild der frühkindlichen atopischen Dermatitis unterscheidet sich von dem von Erwachsenen [28]. So ist das Krankheitsbild in den ersten Monaten durch akute Läsionen an den Wangen mit juckenden Papeln und Papulovesikeln, nässenden Plaques und Krusten gekennzeichnet [28,29]. Darüber hinaus können auch die Kopfhaut, der Hals, die Streckmuskulatur und der Rumpf betroffen sein. Erst allmählich treten chronische Läsionen auf. Etwa 1 bis 2 Jahre nach Krankheitsbeginn dominieren lichenifizierte, chronische Läsionen, vor allem Beugeneckzeme mit Lichenifikation und trockener Schuppung [25,28,29]. Diese sind charakteristisch für das Krankheitsbild Erwachsener [28,30].

Da in die Studie PRESCHOOL Kinder ab 6 Monaten eingeschlossen wurden, war das Vorliegen einer bereits chronifizierten atopischen Dermatitis kein Einschlusskriterium. In der Studie PRESCHOOL waren allerdings nur ca. 7 % der Kinder zu Studienbeginn jünger als 2 Jahre. Zudem betrug die Krankheitsdauer bei 65 % der eingeschlossenen Kinder mindestens 3 Jahre (siehe Tabelle 12). Es ist daher davon auszugehen, dass bei der Mehrheit der Studienpopulation die atopische Dermatitis bereits chronifiziert war bzw. chronische Läsionen vorlagen. Allerdings gab es auch Kinder mit erst seit kurzem bestehender atopischer Dermatitis (Krankheitsdauer 0 Jahre), bei denen damit noch keine Chronifizierung der Erkrankung eingetreten war. Wie hoch dieser Anteil ist, ist unklar. In die Studie CHRONOS wurden dagegen ausschließlich Erwachsene mit chronischer atopischer Dermatitis eingeschlossen.

Es ist unklar, wie sich Unterschiede bezüglich der Chronifizierung und Lokalisation der Läsionen in den beiden Patientenpopulationen auswirken. Aus diesem Grund ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung ausschließlich auf diejenigen Kinder möglich, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt.

Zwar bestehen molekulare Unterschiede, z. B. in den Zytokinkonzentrationen im Blut, im Vergleich zu Erwachsenen (und auch zu weiteren Altersgruppen [6 bis 11 Jahre, 12 bis 17 Jahre]) [30-34]. Diese Unterschiede werden nach derzeitigem Stand der Forschung allerdings als nicht ausreichend eingeschätzt, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre infrage zu stellen.

Darüber hinaus stützen in der vorliegenden Datenkonstellation folgende Charakteristika der Studien CHRONOS und PRESCHOOL die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie CHRONOS auf diejenigen Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt:

- In der Studie CHRONOS wird keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter sowie die Krankheitsschwere beobachtet.
- Innerhalb und im Vergleich mit der Studie CHRONOS zu Woche 24 [7] und Woche 52 sowie den Studien AD-1526 mit 12 bis < 18-Jährigen [7] und AD-1652 mit 6 bis < 12-Jährigen [8] (jeweils zu Woche 16) zeigen sich insgesamt in der Studie PRESCHOOL zu Woche 16 über die verschiedenen Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte.

Hinsichtlich der Krankheitsschwere unterscheidet sich das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab zwischen Erwachsenen (mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis) und Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre (schwere atopische Dermatitis). Eine bestmögliche Annäherung an die Zielpopulation stellt das jüngste Altersstratum ( $\geq 18$  bis < 40 Jahre) der Studie CHRONOS mit schwerer atopischer Dermatitis dar. Auswertungen zu dieser Teilpopulation legt der pU allerdings erneut nicht vor.

In der vorliegenden Situation wird für die Bewertung das Altersstratum  $\geq 18$  bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS berücksichtigt, das sowohl Patientinnen und Patienten mit schwerer als auch mittelschwerer atopischer Dermatitis umfasst. Entsprechend der Einteilung der Schweregrade nach EASI [20] bzw. SCORAD [15] lag in der Gesamtpopulation sowie dem relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS nach eigenen Berechnungen basierend auf Mittelwerten und Standardabweichungen unter Annahme einer Normalverteilung überwiegend (> 80 %) eine schwere Krankheitsausprägung vor. Gemäß der Einteilung des Schweregrades nach IGA [21] war die Krankheitsausprägung mittelschwer (IGA = 3) und schwer (IGA = 4) in beiden Behandlungsgruppen zu etwa gleichen Anteilen vertreten. Da sich in der Studie CHRONOS keine bedeutsamen Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere zeigen (siehe Abschnitt I 4.4), ist die Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums  $\geq 18$  bis < 40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS auf die Zielpopulation der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, nicht infrage gestellt. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Das Altersstratum  $\geq 18$  bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS umfasst im relevanten Interventionsarm 52 und im Vergleichsarm 189 Patientinnen und Patienten. Es werden die Ergebnisse zu Woche 52 herangezogen. Als Grundlage für die Übertragung dienen die Endpunkte, die die Grundlage für das Fazit der Dossierbewertung A17-63 [6] und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten [35,36] bildeten. Die Patientencharakteristika des Altersstratums  $\geq 18$  bis < 40 Jahre werden in Tabelle 13 in I Anhang C dargestellt, sie sind insbesondere in Bezug auf die Krankheitsschwere zu Studienbeginn mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar. Angaben zu Vortherapien für das relevante Altersstratum wurden vom pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Dupilumab in der jugendlichen Zielpopulation (Auftrag A19-75)

nachgereicht und bereits im zugehörigen Addendum A20-01 dargestellt [9]. Für die Patientencharakteristika und Vortherapien der Gesamtpopulation siehe Dossierbewertung A17-63 [6].

Die Ergebnisse der Studie PRESCHOOL zu den in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten aus der Dossierbewertung A17-63 werden ergänzend in I Anhang D dargestellt.

### ***Einschränkungen der Studie CHRONOS***

In der Studie CHRONOS stand den Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms die Option eines proaktiven Therapieansatzes nicht zur Verfügung. Während die Patientinnen und Patienten des Dupilumabarms durch kontinuierliche Gabe von Dupilumab eine dem proaktiven Therapieansatz vergleichbare Therapiestrategie erhielten, erhielten die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine ausschließlich reaktive Therapie.

Darüber hinaus erhielten alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms – trotz vorigem unzureichendem Ansprechen auf topische (und/oder systemische Therapien) – zu Studienbeginn eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstark wirksamen TCS und/oder TCI ohne Berücksichtigung der Vortherapie. Eine patientenindividuelle Therapiestrategie war damit zu Studieneintritt nicht vorgesehen.

Innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen führte der Einsatz einer Rescue-Therapie zu einem Abbruch der Studienmedikation. Im relevanten Dupilumabarm lag der Anteil von Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, im relevanten Altersstratum bis Woche 52 bei 11,5 % (6 von 52 Patientinnen und Patienten) und im Vergleichsarm bei 31,2 % (59 von 189 Patientinnen und Patienten) [9]. Unklar bleibt, ob die Hintergrundtherapie für diese Patientinnen und Patienten weitergeführt wurde.

Diese Einschränkungen werden bei der Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie berücksichtigt.

Eine ausführliche Darstellung der Einschränkungen der Studie CHRONOS ist in der Dossierbewertung A17-63 zu finden [6].

### **Zusammenfassung**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, wird das Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS herangezogen. Die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie CHRONOS erfolgt ausschließlich auf Kinder der Zielpopulation, deren Krankheitsbild dem von



Erwachsenen hinreichend ähnelt. Für Kinder der Zielpopulation, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt, kann auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden.

Die Studie PRESCHOOL ist nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Die Ergebnisse der Studie PRESCHOOL werden ergänzend in I Anhang D dargestellt.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Unter Berücksichtigung der Orte der Studiendurchführung, der Patientencharakteristika (Abstammung sowie demografische Parameter) und der verabreichten Vor- und Rescue-Therapien, sieht der pU die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PRESCHOOL auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben an. Wie oben beschrieben ist die Studie PRESCHOOL zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CHRONOS auf den deutschen Versorgungskontext sieht der pU in der Nutzenbewertung der Erwachsenen als bereits bestätigt an.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In der vorliegenden Datenkonstellation werden ausschließlich die Endpunkte herangezogen, die die Grundlage für das Fazit der Dossierbewertung 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
  - patientenberichtete Symptomatik, erhoben über den Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)
  - Schlafstörungen, erhoben über die VAS des SCORAD
  - Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Nebenwirkungen
  - Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], unerwünschte Ereignisse [UEs])
  - ergänzend dargestellt: Konjunktivitis (broad Customized MedDRA [Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung] Query [CMQ])

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 I) weitere Endpunkte heranzieht.

#### **Anmerkung zu Analysearten und Datenschnitt**

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens aus der Studie CHRONOS die Gesamtpopulation heran, um deren Ergebnisse auf die pädiatrische Zielpopulation zu übertragen. Gemäß Ausführungen des pU werden hierzu die Analysearten verwendet, die in den Dossierbewertungen A19-75 [7] und A20-123 [8] als adäquat angesehen wurden.

So führt der pU in Abschnitt 4.2.5.2.1.1 in Modul 4 I aus, für dichotome Wirksamkeitsendpunkte die Sensitivitätsanalyse heranzuziehen, die – unabhängig von der Durchführung einer Rescue-Therapie – auf den tatsächlich beobachteten Werten basiert, und fehlende Werte mittels Last-Observation-Carried-Forward(LOCF)-Strategie zu ersetzen.

Für stetige Endpunkte erläutert der pU, die Analyse heranzuziehen, die – unabhängig von der Durchführung einer Rescue-Therapie – auf den tatsächlich beobachteten Werten basiert und darüber hinaus fehlende Werte mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.

Der pU gibt nicht explizit an, auf welchem Datenschnitt er seine Aussagen zum Zusatznutzen basiert. Es ist davon auszugehen, dass der pU den finalen, 2. Datenschnitt (16.12.2016) herangezogen hat. Dieser wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 52 erreicht hatten.

Obgleich davon ausgegangen wird, dass der pU gemäß seinen Ausführungen für stetige Endpunkte die Analysearten gewählt hat, die in der Dossierbewertung A17-63 ebenfalls herangezogen wurden, und die in Modul 4 I dargestellten Ergebnisse auf dem finalen Datenschnitt der Studie CHRONOS basieren, ergeben sich für die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation im Vergleich zu den in A17-63 dargestellten Ergebnissen numerisch abweichende Werte (siehe Abschnitt I 4.3). Da diese Abweichungen jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die in Modul 4 I des Dossiers berichteten Daten zur Gesamtpopulation dargestellt.

Für die dichotomen Endpunkte sind die vorliegenden Abweichungen im Vergleich mit den in A17-63 dargestellten Ergebnissen durch die abweichende Analyseart (LOCF-Ersetzung) erklärbar.

#### **I 4.2 Verzerrungspotenzial**

Zur Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials der Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63 [6].

Aufgrund der Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der Studie CHRONOS auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis wird analog zum Vorgehen in A20-01 [9] und A20-123 [8] das Verzerrungspotenzial aller in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Ergebnisse als hoch angesehen.

#### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 6 und Tabelle 7 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dupilumab + TCS mit Placebo + TCS zu Woche 52 bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, zusammen. Ergänzend werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

In I Anhang E werden ergänzend die Ergebnisse zu den Endpunkten EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 und SCORAD 90 jeweils für das Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre sowie für die Gesamtpopulation der Studie CHRONOS zu Woche 52 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>CHRONOS (Woche 52)<sup>a</sup></b>					
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik					
Juckreiz – Peak Pruritus NRS (Verbesserung um $\geq 4$ Punkte) <sup>b</sup>					
Stratum $\geq 18$ bis $< 40$ Jahre	50	31 (62,0)	182	59 (32,4)	1,86 [1,37; 2,53]; $< 0,001^c$
Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)	102	66 (64,7)	299	99 (33,1)	1,94 [1,57; 2,40]; $< 0,001^c$
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
DLQI (0 oder 1)					
Stratum $\geq 18$ bis $< 40$ Jahre	52	23 (44,2)	189	30 (15,9)	2,64 [1,69; 4,12]; $< 0,001^c$
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	106	45 (42,5)	315	53 (16,8)	2,55 [1,84; 3,55]; $< 0,001^c$
<b>Nebenwirkungen</b>					
Augenerkrankungen (SOC, UEs)					
Stratum $\geq 18$ bis $< 40$ Jahre	55	17 (30,9)	189	22 (11,6)	2,66 [1,52; 4,65]; $< 0,001$
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	110	33 (30,0)	315	43 (13,7)	2,20 [1,47; 3,28]; $< 0,001$
ergänzend: Konjunktivitis (broad CMQ) <sup>d</sup>					
Stratum $\geq 18$ bis $< 40$ Jahre				k. A.	
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	110	27 (24,5)	315	35 (11,1)	2,21 [1,40; 3,47]; $< 0,001^e$

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Zum Teil ergeben sich aus den Daten des vorliegenden Dossiers im Vergleich zu A17-63 (Gesamtpopulation) bzw. A20-01 (Stratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre) numerisch abweichende Werte, die jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führen. Es werden – sofern nicht anders angegeben – die in Modul 4 I des Dossiers berichteten Werte dargestellt.</p> <p>b. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme um <math>\geq 4</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>c. logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Variablen der Randomisierungsstratifizierung</p> <p>d. Post hoc festgelegte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 16 PTs (Conjunctivitis broad CMQ). Die Untersuchung zu Konjunktivitis-Ereignissen beruht auf dem erhöhten Auftreten von Konjunktividen sowie weiterer ausgewählter Augenerkrankungen unter einer Therapie mit Dupilumab. Die Daten stammen aus der Dossierbewertung A17-63 [6].</p> <p>e. eigene Berechnung: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [37])</p> <p>CMQ: Customized MedDRA Query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; FDA: U. S. Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide</p>					

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, stetig) RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>CHRONOS (Woche 52)<sup>c</sup></b>							
<b>Morbidität</b>							
Symptomatik							
patientenberichtete Symptomatik – POEM <sup>d</sup>							
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	52	20,5 (5,15)	-12,5 (0,94)	189	20,4 (6,00)	-7,1 (0,52)	-5,5 [-7,54; -3,41]; < 0,001 SMD: -0,85 [-1,16; -0,53]
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	<i>106</i>	<i>20,3 (5,68)</i>	<i>-13,8 (0,66)</i>	<i>314</i>	<i>20,0 (5,98)</i>	<i>-6,7 (0,40)</i>	<i>-7,0 [-8,51; -5,57]; &lt; 0,001 SMD: -1,08 [-1,30; -0,85]</i>
Schlafstörungen – SCORAD VAS <sup>d</sup>							
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	52	5,4 (3,31)	-4,1 (0,27)	189	4,9 (3,22)	-2,9 (0,14)	-1,2 [-1,75; -0,59]; < 0,001 SMD: -0,65 [-0,97; -0,33]
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	<i>105</i>	<i>5,6 (3,15)</i>	<i>-4,0 (0,19)</i>	<i>313</i>	<i>4,9 (3,26)</i>	<i>-2,9 (0,12)</i>	<i>-1,1 [-1,56; -0,69]; &lt; 0,001 SMD: -0,59 [-0,82; -0,36]</i>
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS <sup>e</sup>							
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	52	58,4 (22,10)	20,1 (2,26)	189	55,2 (22,87)	15,4 (1,25)	4,7 [-0,28; 9,64]; 0,064
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	<i>105</i>	<i>57,8 (22,52)</i>	<i>21,4 (1,65)</i>	<i>314</i>	<i>56,5 (23,67)</i>	<i>15,2 (0,97)</i>	<i>6,2 [2,46; 9,85]; 0,001 SMD: 0,38 [0,15; 0,61]</i>

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidity, stetig) RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MI-Auswertung der ITT-Population. Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den korrespondierenden Baseline-Werten, Behandlungsarm und Variablen der Randomisierungsstratifizierung (Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline) als Kovariablen. Alle beobachteten Werte gehen in die Analyse ein, fehlende Werte werden per MI in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) ergänzt.</p> <p>c. Zum Teil ergeben sich aus den Daten des vorliegenden Dossiers im Vergleich zu A17-63 (Gesamtpopulation) bzw. A20-01 (Stratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre) numerisch abweichende Werte, die jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führen. Es werden die in Modul 4 I des Dossiers berichteten Werte dargestellt.</p> <p>d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 28 [POEM] bzw. 0 bis 10 [SCORAD VAS]).</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MCMC: Markov Chain Monte Carlo; 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; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Wie in Abschnitt I 3.1 beschrieben, werden die Ergebnisse des Altersstratums  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS für Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis herangezogen.

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

## Morbidity

### **Symptomatik: Juckreiz (Peak Pruritus NRS)**

Für den Symptomendpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) werden Responderanalysen für eine Verbesserung  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 herangezogen. Für das relevante Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Dieser Effekt zeigt sich ebenfalls für die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation. Es ergibt

sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Der pU legte im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung A19-75 Unterlagen zur Einstufung des Schweregrades des Juckreizes vor [38]. Hiernach liegt ab einem Wert von 7 ein schwerer Juckreiz vor. Da der mittlere Ausgangswert der Peak Pruritus NRS der Patientinnen und Patienten des relevanten Altersstratums der Studie CHRONOS zu Studienbeginn bei 7,6 (Dupilumabarm) bzw. 7,4 (Vergleichsarm) lag (siehe Tabelle 13 in I Anhang C), wird der Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) in der vorliegenden Bewertung analog zur Einschätzung in A20-01 [9] und A20-123 [8] der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

#### ***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  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre und für die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD). Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt dabei für das relevante Altersstratum und die Gesamtpopulation 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.

Analog zur Einschätzung in A17-63 [6], A19-75 [7], A20-01 [9] und A20-123 [8] wird der Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

#### ***Symptomatik: Schlafstörungen (SCORAD VAS)***

Für den Endpunkt Schlafstörungen, gemessen über die VAS zu Schlafstörungen des SCORAD, zeigt sich für das relevante Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre und für die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation 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 eine SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei für das relevante Altersstratum und die Gesamtpopulation 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.

Analog zur Einschätzung in A17-63 [6], A20-01 [9] und A20-123 [8] wird der Endpunkt Schlafstörungen (SCORAD VAS) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.



### **Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich für das relevante Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird eine SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt in der Gesamtpopulation relevant ist. Es 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  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Dieser Effekt zeigt sich ebenfalls für die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Spezifische UEs***

##### *Augenerkrankungen (SOC, UEs)*

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich für das relevante Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie. Dieser Effekt zeigt sich ebenfalls für die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation.

Zusätzlich wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend die broad Customized MedDRA Query (CMQ) Konjunktivitis betrachtet. Dieser Endpunkt umfasst 16 bevorzugte Begriffe (PTs), die das UE „Konjunktivitis“ umfassender abbilden als die SOC Augenerkrankungen. So sind die PTs „Konjunktivitis“, „Konjunktivitis bakteriell“ und „Konjunktivitis viral“ in der Operationalisierung Konjunktivitis (broad CMQ) enthalten, die in der SOC Augenerkrankungen nicht erfasst wurden.

Für den Endpunkt Konjunktivitis (broad CMQ) liegen für das relevante Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der Studie CHRONOS keine Daten vor. Für den Endpunkt Konjunktivitis (broad CMQ) zeigt sich für die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

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

#### **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Zur Auswahl der Subgruppen und anderer Effektmodifikatoren für die Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63 [6]. Für das relevante Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Es wurden ergänzend die Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation betrachtet. Auf welchem Datenschnitt der Studie CHRONOS der pU seine Subgruppenanalysen basiert, geht aus Modul 4 I des Dossiers zwar nicht explizit hervor. Es ist aber davon auszugehen, dass der pU seine Auswertungen auf dem finalen 2. Datenschnitt (16.12.2016) basiert (siehe auch Abschnitt I 4.1). Damit basieren die Analysen auf einem anderen Datenschnitt als in der Dossierbewertung A17-63.

Für die Gesamtpopulation der Studie CHRONOS wurde zu Woche 52 für das Merkmal Alter für den in I Anhang E ergänzend dargestellten Endpunkt EASI 90 eine Effektmodifikation festgestellt ( $p = 0,0161$ ). Diese Effektmodifikation hat einen Einfluss auf die Bedeutung der Ergebnisse der Gesamtpopulation, da sie eine Zunahme des Effekts in Richtung eines höheren Alters andeutet. Trotz dieser Interaktion liegt für die Studie CHRONOS zu Woche 52 über die betrachteten Endpunkte hinweg keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Damit ist die Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre auf die Zielpopulation der Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, nicht infrage gestellt.

Zudem wurden für das Merkmal Krankheitsschwere (IGA = 3 vs. IGA = 4) für 2 Endpunkte Interaktionen beobachtet. Für den Endpunkt Peak Pruritus NRS (Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte) wurde eine Interaktion festgestellt ( $p = 0,0425$ ), die eine Zunahme des Effekts in Richtung eines niedrigeren Schweregrads der atopischen Dermatitis andeutet. Allerdings sind die Effekte gleichgerichtet und es findet sich unabhängig vom Schweregrad ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Auch für den in I Anhang E ergänzend dargestellten Endpunkt EASI 75 wurde eine Interaktion festgestellt ( $p < 0,0001$ ), die eine Zunahme des Effekts in Richtung eines höheren Schweregrads der atopischen Dermatitis andeutet. Auch in diesem Fall sind die Effekte gleichgerichtet. Trotz dieser Interaktionen liegt für die Studie CHRONOS zu Woche 52 über die betrachteten Endpunkte hinweg keine bedeutsame Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere vor. Damit ist die Übertragung der Ergebnisse der Studie CHRONOS auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, nicht infrage gestellt.

Zur in der vorliegenden Datensituation bestmöglichen Annäherung an die Zielpopulation der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS herangezogen (siehe Abschnitt I 3.1).

## 15 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [39].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab im Vergleich zu einem patientenindividuell optimierten Therapieregime<sup>a</sup>

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Juckreiz (Peak Pruritus NRS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul> Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patientenberichtete Symptomatik (POEM): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Schlafstörungen (SCORAD VAS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> </ul>	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Augenerkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLQI (0 oder 1): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul>	-
a. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre wird das Stratum $\geq 18$ bis $< 40$ Jahre der Studie CHRONOS herangezogen. Die Übertragung der Ergebnisse erfolgt nur für Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt.	
DLQI: Dermatology Life Quality Index; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des Altersstratums  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der Studie CHRONOS für die Zielpopulation der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Diese positiven

Effekte zeigen sich auch nach 16 Wochen in der ergänzend dargestellten Studie PRESCHOOL mit Patientinnen und Patienten der Zielpopulation.

Im relevanten Altersstratum zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein negativer Effekt, der durch den Endpunkt Augenerkrankungen hervorgerufen wird. Dieser negative Effekt zeigt sich in der ergänzend dargestellten Studie PRESCHOOL mit Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nicht. Insgesamt stellt der negative Effekt im Endpunkt Augenerkrankungen im relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS die positiven Effekte von Dupilumab nicht infrage.

Die Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt I 3.1) führten in der Dossierbewertung A17-63 zu einer Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar; die Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar wird für das relevante Altersstratum in der vorliegenden Nutzenbewertung beibehalten.

Zusammenfassend gibt es für diejenigen Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>
Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt <sup>c</sup>	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>▪ Tacrolimus (topisch)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt<sup>d</sup>: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</li> <li>▪ Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt<sup>d</sup>: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA 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 nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Zudem weist der G-BA darauf hin, dass im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt sein können.</p> <p>b. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre wird das Stratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.</p> <p>c. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Dupilumab als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p> <p>d. bezüglich Chronifizierung und Lokalisation der Läsionen (siehe Abschnitt I 3.1)</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Dieser leitet auf Basis der Ergebnisse der Studie PRESCHOOL und der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS, die er auf die pädiatrische Zielpopulation überträgt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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 - CHRONOS; study R668-AD-1224; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2016.
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) [online]. 2017 [Zugriff: 26.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/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]. [Zugriff: 26.05.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-003254-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24).
5. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1).
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 26.05.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a17-63\\_dupilumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a17-63_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 26.05.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-75\\_dupilumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-75_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis, 6 bis 11 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 26.05.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-123\\_dupilumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-123_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Addendum zum Auftrag A19-75 [online]. 2020 [Zugriff: 26.05.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-01\\_dupilumab\\_addendum-zum-auftrag-a19-75\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-01_dupilumab_addendum-zum-auftrag-a19-75_v1-0.pdf).
10. Sanofi. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigen [online]. 2023 [Zugriff: 06.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Sanofi. Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigen [online]. 2023 [Zugriff: 06.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M et al. Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Jugendlichen [online]. 2021 [Zugriff: 06.02.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027CL2\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2022-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027CL2_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2022-01.pdf).
13. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M et al. Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Kindern [online]. 2021 [Zugriff: 06.02.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027CL3\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2022-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027CL3_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2022-01.pdf).
14. Augustin M, Werfel T, von Kiedrowski R. Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen [online]. 2021 [Zugriff: 06.02.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027CL1\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2022-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027CL1_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2022-01.pdf).
15. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36(9): 1409-1431. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.18345>.
16. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36(11): 1904-1926. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.18429>.
17. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. Br J Dermatol 2001; 144(1): 104-110. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.03960.x>.
18. Cardiff University. Infants' Dermatitis Quality of Life Index [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/infants-dermatitis-quality-of-life-index>.



19. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995; 132(6): 942-949. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x>.
20. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM et al. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol* 2015; 172(5): 1353-1357. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.13662>.
21. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS et al. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(2): 288-294. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.062>.
22. Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14(1): e1-75. <https://dx.doi.org/10.1111/ddg.12884>.
23. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(1): 116-132. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
24. Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer. Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen [online]. 2004 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: [https://www.aerzteblatt.de/archiv/42111/Stellungnahme-der-Zentralen-Kommission-zur-Wahrung-ethischer-Grundsaeetze-in-der-Medizin-und-ihren-Grenzgebieten-\(Zentrale-Ethikkommission\)-bei-der-Bundesaerztekammer-zur-Forschung-mit-Minderjaehrigen](https://www.aerzteblatt.de/archiv/42111/Stellungnahme-der-Zentralen-Kommission-zur-Wahrung-ethischer-Grundsaeetze-in-der-Medizin-und-ihren-Grenzgebieten-(Zentrale-Ethikkommission)-bei-der-Bundesaerztekammer-zur-Forschung-mit-Minderjaehrigen).
25. Volc-Platzer B. Neurodermitis bei Jugendlichen. *Österreichische Ärztezeitung* 2019; (13/14): 18-24.
26. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S et al. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs* 2022; 24(4): 293-305. <https://dx.doi.org/10.1007/s40272-022-00499-x>.
27. Ramirez-Marin HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2022; 39(3): 345-353. <https://dx.doi.org/10.1111/pde.14971>.
28. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(4s): S58-s64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.008>.
29. Nomura T, Wu J, Kabashima K et al. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(6): 1840-1852. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.022>.

30. Czarnewicki T, He H, Krueger JG et al. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(1): 1-11.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.032>.
31. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB et al. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148(1): 148-163. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.001>.
32. Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R et al. Biomarkers in atopic dermatitis-a review on behalf of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(4): 1174-1190 e1171. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.013>.
33. Czarnewicki T, He H, Canter T et al. Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(1): 215-228.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.031>.
34. Brunner PM, Israel A, Zhang N et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(6): 2094-2106. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.040>.
35. 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]. 2018 [Zugriff: 24.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf).
36. 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]. 2018 [Zugriff: 24.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf).
37. 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.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
38. Reich A, Chatzigeorkidis E, Zeidler C 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. <https://dx.doi.org/10.2340/00015555-2642>.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### Suche zu Dupilumab

##### 1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
( dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR REGN668 OR REGN-668 ) AND AREA[ConditionSearch] Atopic Dermatitis

##### 2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(dupilumab* OR SAR231893 OR SAR-231893 OR (SAR 231893) OR REGN668 OR REGN-668 OR (REGN 668)) AND ((atopic dermat*) OR eczema*)

##### 3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668

**I Anhang B Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der Studie PRESCHOOL**Tabelle 10: Charakterisierung der Studie PRESCHOOL<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
PRESCHOOL	RCT, doppelblind, parallel	Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahre mit mittelschwerer <sup>c</sup> bis schwerer atopischer Dermatitis (IGA $\geq$ 3; EASI $\geq$ 16; Läsionen $\geq$ 10 % der Körperoberfläche; Worst Itch Score $\geq$ 4) und dokumentiertem unzureichendem Ansprechen <sup>d</sup> auf topische AD-Therapie innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss	Dupilumab + TCS (N = 83) Placebo + TCS (N = 79)	Screening: $\leq$ 8 Wochen  TCS-Standardisierungsphase <sup>e</sup> : 2 Wochen  Behandlung: 16 Wochen  Beobachtung: 12 Wochen <sup>f</sup>	31 Studienzentren in Deutschland, Polen, USA, Vereinigtes Königreich  06/2020–09/2021	primär: EASI 75 <sup>g</sup> , IGA sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Angaben beziehen sich auf Teil B der Studie PRESCHOOL; Teil A ist eine Studie zur Untersuchung von Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab nach einer Einmalgabe bei Patientinnen und Patienten von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis.</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 I.</p> <p>c. Gemäß Studienprotokoll sollte die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis (definiert als IGA = 3) auf etwa 40 begrenzt werden.</p> <p>d. Unzureichendes Ansprechen auf topische AD-Therapie ist definiert als Nichterreichen und / oder Nichtaufrechterhalten einer Remission und einer niedrigen Krankheitsaktivität (IGA 0–2) trotz täglicher Behandlung mit mittelstark bis stark wirksamen TCS (<math>\pm</math> TCI soweit erforderlich) über mindestens 28 Tage (oder maximal empfohlener Behandlungsdauer, je nachdem, was kürzer ist) oder eine dokumentierte systemische AD-Behandlung in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss.</p> <p>e. innerhalb des Screeningzeitraums; für Details siehe Tabelle 11 zur Charakterisierung der Intervention</p> <p>f. Patientinnen und Patienten konnten nach Beendigung der Behandlungsphase an der offenen Verlängerungsstudie R668-AD-1434 teilnehmen und eine (weitere) Behandlung mit Dupilumab erhalten.</p> <p>g. Für die EU und die EU-Referenzmärkte wurden IGA 0 oder 1 und EASI 75 als co-primäre Endpunkte verwendet; für alle anderen Länder war der IGA alleiniger primärer Endpunkt.</p> <p>AD: atopische Dermatitis; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention (Studie PRESCHOOL) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
PRESCHOOL <sup>a</sup>	Dupilumab s. c. alle 4 Wochen; Dosierung abhängig vom Körpergewicht: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 5 bis &lt; 15 kg: 200 mg</li> <li>▪ ≥ 15 bis &lt; 30 kg: 300 mg</li> </ul>	Placebo s. c. alle 4 Wochen
Individuelle Dosisanpassungen waren nicht erlaubt <sup>b</sup>		
<p><b>Hintergrundtherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ab 14 Tage vor Randomisierung: standardisiertes TCS-Regime <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Verwendung schwach wirksamer TCS 1-mal täglich an Stellen mit aktiven Läsionen; nach Ermessen der Ärztin oder des Arztes auch an Stellen mit dünner Haut (z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereich)</li> <li>▫ bei IGA ≤ 2 Reduktion der Anwendung schwach wirksamer TCS auf 3-mal pro Woche, bei läsionsfreiem Hautbild (IGA = 0) Absetzen der TCS</li> <li>▫ bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit schwach wirksamen TCS</li> <li>▫ nach Tag 14: bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen unter täglicher Behandlung mit schwach wirksamen TCS 1-mal tägliche Behandlung mit mittelstark oder stark wirksamen TCS (außer an empfindlichen Hautstellen), TCI an Stellen mit dünner Haut, Crisaborol, systemischen Glukokortikoiden oder systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva möglich (Rescue-Therapie)<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li>▪ ab ≥ 7 Tage vor Randomisierung: Anwendung von Emollenzien ≥ 2-mal täglich</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ TCI</li> <li>▫ Crisaborol</li> <li>▫ systemische Antibiotika, Virustatika, Antiparasitika, Antiprotozoika oder Antimykotika</li> </ul> </li> <li>▪ innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ immunsuppressive / immunmodulierende Arzneimittel (z. B. systemische Glukokortikoide, Ciclosporin, Interferon-γ, Methotrexat)</li> <li>▫ Fototherapie für atopische Dermatitis</li> <li>▫ Lebendimpfstoffe</li> </ul> </li> <li>▪ Biologika<sup>d</sup></li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ topische Anästhetika</li> <li>▪ Antihistaminika</li> <li>▪ topische und systemische Antiinfektiva</li> </ul> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sehr stark wirksame TCS</li> <li>▪ Beginn einer Therapie mit verschreibungspflichtigen Emollenzien oder Emollenzien mit Zusätzen ab der Screeningphase</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe</li> <li>▪ immunmodulierende Biologika</li> <li>▪ Fototherapie</li> <li>▪ größere elektive operative Eingriffe</li> </ul>		

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention (Studie PRESCHOOL) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<p>a. Angaben beziehen sich auf Teil B der Studie</p> <p>b. Die Studienmedikation konnte im Falle von Normabweichungen klinisch relevanter Laborparameter, akuten Erkrankungen, wichtiger Operationen sowie Infektionen, die einer parenteralen oder <math>\geq 2</math>-wöchigen oralen Behandlung (z. B. mit Antibiotika) bedürfen, unterbrochen werden.</p> <p>c. Initiierung einer Rescue-Therapie nur bei IGA <math>\geq 3</math> oder nicht tolerierbaren Symptomen möglich. Der Einsatz von systemischen Glukokortikoiden oder systemischen nicht steroidal Immunsuppressiva sollte möglichst nur bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die auf eine <math>\geq 7</math>-tägige topische Behandlung mit mittelstark oder stark wirksamen TCS nicht angemessen ansprachen, und führte zum permanenten Abbruch der Studienmedikation.</p> <p>d. alle Stoffe, die eine Zell-Depletion bewirken, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Rituximab, innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung oder bis zu einer normalen Lymphozytenzahl; andere Biologika innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt) oder 16 Wochen vor Randomisierung</p> <p>IGA: Investigator's Global Assessment; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch (Studie PRESCHOOL) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Dupilumab N <sup>a</sup> = 83	Placebo N <sup>a</sup> = 79
<b>PRESCHOOL</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	3,9 (1,2)	3,8 (1,3)
< 2 Jahre, n (%)	6 (7,2)	5 (6,3)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	58 (69,9)	53 (67,1)
schwarz oder afro-amerikanisch	14 (16,9)	16 (20,3)
andere	11 (13,3)	10 (12,7)
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	30 / 70
Region, n (%)		
Nordamerika	53 (63,9)	51 (64,6)
Europa	30 (36,1)	28 (35,4)
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	3,4 (1,3)	3,4 (1,3)
≥ 3 Jahre, n (%)	54 (65,1)	51 (64,6)
Alter < 6 Monate bei Krankheitsbeginn, n (%)	50 (60,2)	57 (72,2)
EASI, MW (SD)	35,1 (13,9)	33,1 (12,2)
≥ 21, n (%)	68 (81,9 <sup>b</sup> )	67 (84,8 <sup>b</sup> )
SCORAD, MW (SD)	72,7 (13,0)	72,2 (11,4)
≥ 50, n (%)	81 (97,6)	78 (98,7)
IGA, n (%)		
IGA = 3	20 (24,1)	17 (21,5)
IGA = 4	63 (75,9)	62 (78,5)
worst Scratch/Itch NRS, MW (SD)	7,5 (1,3)	7,6 (1,5)
NRS ≥ 7, n (%)	54 (65,1)	57 (72,2)
betroffene Körperoberfläche (%), MW (SD)	59,3 (22,5)	57,4 (20,9)
POEM, MW (SD)	23,1 (4,5)	23,3 (4,0)
CDLQI, MW (SD)	17,5 (5,4) <sup>c</sup>	17,7 (6,3) <sup>c</sup>
IDQOL, MW (SD)	17,4 (5,4) <sup>c</sup>	17,1 (5,4) <sup>c</sup>
Therapieabbruch <sup>d</sup> , n (%)	1 (1,2)	3 (3,8)
Studienabbruch <sup>e</sup> , n (%)	0 (0)	3 (3,8)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch (Studie PRESCHOOL) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (mehreseitige Tabelle)

Studie	Dupilumab	Placebo
Charakteristikum	N <sup>a</sup> = 83	N <sup>a</sup> = 79
Kategorie		
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Angaben beim CDLQI beruhen auf 48 Kindern im Interventionsarm vs. 38 Kindern im Vergleichsarm, beim IDQOL auf 35 Kindern im Interventionsarm vs. 41 Kindern im Vergleichsarm; Der CDLQI wurde bei Kindern ab 4 Jahren und der IDQOL bei Kindern unter 4 Jahren verwendet.</p> <p>d. Grund für den Therapieabbruch im Interventionsarm war ein unerwünschtes Ereignis; Gründe im Vergleichsarm waren: Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligung zur Studienteilnahme und ein anderer Grund. Es ergibt sich ein Widerspruch zu der Angabe, dass 3 vs. 6 Kinder systemische Glukokortikoide erhielten, deren Gabe gemäß Protokoll einen Therapieabbruch auslösen sollte.</p> <p>e. Gründe für den Studienabbruch im Vergleichsarm waren: Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligung zur Studienteilnahme und ein anderer Grund. Zusätzlich wechselten 81 (97,6 %) Kinder im Interventionsarm vs. 75 (94,9 %) Kinder im Vergleichsarm in die offene Verlängerungsstudie R668-AD-1434</p> <p>CDLQI: Children’s Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IDQOL: Infants’ Dermatitis Quality of Life Index; IGA: Investigator’s Global Assessment; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; TCS: topische Glukokortikoide; w: weiblich</p>		



## I Anhang C Patientencharakteristika des Altersstratums $\geq 18$ bis $< 40$ Jahre der Studie CHRONOS

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch (Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der Studie CHRONOS) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie Charakteristikum Kategorie	Dupilumab + TCS N <sup>a</sup> = 52	Placebo + TCS N <sup>a</sup> = 189
<b>CHRONOS, Altersstratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	27,4 (5,9)	27,7 (6,1)
Abstammung, n (%)		
weiß	36 (69,2)	125 (66,1)
schwarz oder afro-amerikanisch	0 (0)	5 (2,6)
asiatisch	16 (30,8)	55 (29,1)
andere	0 (0)	4 (2,1)
Geschlecht [w / m], %	31 / 69	39 / 61
Region, n (%)		
Nord- und Südamerika	12 (23,1)	47 (24,9)
Asien-Pazifik	13 (25,0)	51 (27,0)
Osteuropa	22 (42,3)	65 (34,4)
Westeuropa	5 (9,6)	26 (13,8)
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	21,9 (9,3)	22,2 (9,2)
EASI, MW (SD)	36,6 (13,4)	32,0 (12,9)
SCORAD, MW (SD)	71,1 (15,3)	66,0 (12,8)
IGA, n (%)		
IGA = 3	26 (50,0)	105 (55,6)
IGA = 4	26 (50,0)	84 (44,4)
Peak Pruritus NRS, MW (SD)	7,6 (1,5)	7,4 (1,7)
NRS $\geq 3$ , n (%)	52 (100)	187 (98,9)
NRS $\geq 4$ , n (%)	50 (96,2)	182 (96,3)
betroffene Körperoberfläche (%), MW (SD)	61,5 (20,7)	55,6 (21,1)
POEM, MW (SD)	20,5 (5,2)	20,4 (6,0)
Therapieabbruch, n (%)	6 (11,5)	59 (31,2)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; TCS: topische Glukokortikoide; w: weiblich</p>		

## I Anhang D Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie PRESCHOOL)

Tabelle 14: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (mehreseitige Tabelle)

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 <sup>a</sup>
<b>PRESCHOOL (Woche 16)</b>					
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik					
Juckreiz – Worst Scratch/Itch Score (Verbesserung um ≥ 4 Punkte) <sup>b</sup>	83	44 (53,0)	79	11 (14,1)	3,82 [2,13; 6,85]; < 0,001
Response (EASI 75)	83	53 (63,9)	79	13 (16,5)	3,44 [2,03; 5,85]; < 0,001
Response (EASI 90)	83	23 (27,7)	79	2 (2,5)	7,45 [1,80; 30,77]; 0,006
Response (SCORAD 75)	83	22 (26,5)	79	1 (1,3)	21,02 [2,91; 151,99]; 0,003
Response (SCORAD 90)	83	3 (3,6)	79	0 (0)	6,67 [0,35; 127,0]; 0,207 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
CDLQI (0 oder 1) <sup>d</sup>	47	4 (8,5)	38	2 (5,3)	1,20 [0,22; 6,46]; 0,832
IDQOL (0 oder 1) <sup>d</sup>	36	7 (19,4)	41	1 (2,4)	7,98 [1,02; 62,36], 0,048
<b>Nebenwirkungen</b>					
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	83	3 (3,6)	78	3 (3,8)	0,94 [0,20; 4,52], 0,999 <sup>e</sup>
ergänzend: Konjunktivitis (broad CMQ) <sup>f</sup>	83	6 (7,2)	78	1 (1,3)	5,64 [0,68; 46,53], 0,108

Tabelle 14: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. LOCF-Auswertung der Sicherheitspopulation wie randomisiert (ITT). RR: laut pU aus dem Mantel-Haenszel-Schätzer abgeleitet, der p-Wert des RR werde aus der Effektschätzung und dem Konfidenzintervall des RR berechnet. Es werden alle erhobenen Daten für die Auswertung berücksichtigt. Das gelte auch für Daten, die nach einem Studienabbruch oder einer Einnahme von nach Studiendesign untersagter Medikation oder Rescue-Therapie.</p> <p>b. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme um <math>\geq 4</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 16 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Die Erfassung des Juckreizes erfolgte als Fremdeinschätzung durch Eltern / Erziehungsberechtigte.</p> <p>c. Laut pU wurde ein nicht adjustiertes RR mit Nullzellenkorrektur berechnet, der Wert 0,5 wurde zu jeder Zelle der Vierfeldertafel addiert; das KI wurde unter Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>d. In der Studie PRESCHOOL wurde statt des DLQI der CDLQI bei Kindern ab 4 Jahren und der IDQOL (Erfassung des IDQOL erfolgte als Fremdeinschätzung durch Eltern/Erziehungsberechtigte) bei Kindern unter 4 Jahren verwendet. Bei den Fragebogen handelt es sich um valide Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der jeweiligen Altersgruppe. Dargestellt werden jeweils nur Patientinnen und Patienten ohne oder nahezu ohne Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI bzw. CDLQI bzw. IDQOL = 0 oder 1).</p> <p>e. RR und KI: eigene Berechnung; p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [37]))</p> <p>f. präspezifizierte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 16 PTs (broad Conjunctivitis CMQ).</p> <p>CDLQI: Children’s Dermatology Life Quality Index; CMQ: Customized MedDRA Query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IDQOL: Infants’ Dermatitis Quality of Life Index; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 15: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 16 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 16 MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>PRENSCHOOL (Woche 16)</b>							
<b>Morbidität</b>							
Symptomatik							
patientenberichte te Symptomatik – POEM <sup>c</sup>	83	23,10 (4,49)	–13,32 (0,85)	79	23,29 (4,04)	–5,95 (0,89)	–7,37 [–9,59; –5,16]; < 0,001 SMD: –1,03 [–1,34; –0,72]
Schlafstörungen – SCORAD VAS <sup>c</sup>	83	7,14 (2,32)	–4,77 (0,34)	79	7,02 (2,11)	–2,49 (0,36)	–2,29 [–3,19; –1,39], < 0,001 SMD: –0,79 [–1,10; –0,48]
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS						– <sup>d</sup>	
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.</p> <p>b. MI-Auswertung der ITT-Population. Schätzung gemäß der kleinste-Quadrate(least squares)-Methode in einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den jeweiligen Baseline-Werten, Behandlungsarm und Variablen der Randomisierungsstratifizierung (Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline) als Kovariablen. Alle beobachteten Werte gehen in die Analyse ein, fehlende Werte werden per MI in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) ergänzt.</p> <p>c. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention vs. Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 28 [POEM] bzw. 0 bis 10 [SCORAD VAS]). Die Erfassung des POEM erfolgte als Fremdeinschätzung durch Eltern / Erziehungsberechtigte, die Erfassung der SCORAD-VAS durch die Patientin bzw. den Patienten oder als Fremdeinschätzung durch Eltern / Erziehungsberechtigte.</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall;; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; MCMC: Markov Chain Monte Carlo; 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; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala</p>							

## I Anhang E Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie CHRONOS)

Tabelle 16: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu EASI und SCORAD – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

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 <sup>a</sup>
<b>CHRONOS (Woche 52)<sup>b</sup></b>					
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik					
Response (EASI 75)					
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	52	35 (67,3)	189	89 (47,1)	1,37 [1,07; 1,76]; 0,014
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	106	73 (68,9)	315	143 (45,4)	1,50 [1,26; 1,79]; < 0,001
Response (EASI 90)					
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	52	26 (50,0)	189	54 (28,6)	1,58 [1,12; 2,24]; 0,010
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	106	57 (53,8)	315	83 (26,3)	2,01 [1,56; 2,58]; < 0,001
Response (SCORAD 75)					
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	52	19 (36,5)	189	33 (17,5)	1,85 [1,16; 2,96]; 0,010
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	105	39 (37,1)	313	50 (16,0)	2,28 [1,60; 3,24]; < 0,001
Response (SCORAD 90)					
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	52	7 (13,5)	189	14 (7,4)	1,56 [0,68; 3,59]; 0,291
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	105	12 (11,4)	313	20 (6,4)	1,74 [0,88; 3,42]; 0,109
a. logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Variablen der Randomisierungsstratifizierung					
b. Zum Teil ergeben sich aus den Daten des vorliegenden Dossiers im Vergleich zu A17-63 (Gesamtpopulation) bzw. A20-01 (Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre) numerisch abweichende Werte, die jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führen. Es werden die in Modul 4 I des Dossiers berichteten Werte dargestellt.					
EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; TCS: topische Glukokortikoide					

## I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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*

<b>Körpergewicht des Patienten</b>	<b>Anfangsdosis</b>	<b>Folgedosen</b>
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.*

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

<b>Körpergewicht des Patienten</b>	<b>Anfangsdosis</b>	<b>Folgedosen</b>
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.*

*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.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 I, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.13
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 I, Abschnitt 3.3) ....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.18</b>
<b>II Anhang A Arzneimittelverordnungen aus Schritt 2 (Patientinnen und Patienten mit Behandlungsmustern, die bei einer schweren atopischen Dermatitis infrage kommen) .....</b>	<b>II.20</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.16
Tabelle 3: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Arzneimittel zur Abschätzung von Patientinnen und Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis .....	II.20

## II **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation .....	II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
M2Q	mindestens 2 Quartale
OCS	orale systemische Glukokortikoide
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TCS	topische Glukokortikoide (Kortikosteroide)

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 I, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 I (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung atopische Dermatitis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Dupilumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt [1,2].

Der G-BA konkretisiert im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis davon ausgegangen wird, dass eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommt.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

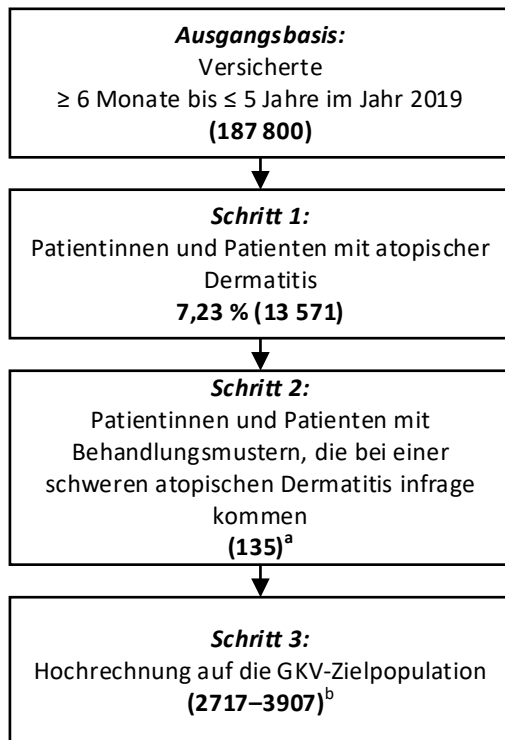
Der pU erläutert, dass trotz diverser, vornehmlich topisch angewendeter Therapieoptionen, die im Wesentlichen auf Symptomlinderung abzielen, bislang kein dauerhafter zufriedenstellender Therapieerfolg bei Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis zu erreichen sei. Für diejenigen, bei denen die Besserung unter leitliniengerechter Therapie ausbleibt, bestehe laut pU ein erheblicher therapeutischer Bedarf für eine wirksame Langzeittherapie mit gutem Sicherheitsprofil.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zieht der pU als Grundlage eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) aus dem Jahr 2021 [3] heran. Auf Basis dieser Datenbank wurde für die Analyse eine Stichprobe von ca. 4 Millionen Versicherten auf Grundlage der Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland extrahiert. Der pU ermittelt die Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.





Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern. Bis einschließlich Schritt 2 entstammen die Angaben der InGef-Datenbank.

a. Die Angaben beziehen sich auf die überschneidungsfreie Summe der berücksichtigten Behandlungsmuster.

b. Die Spanne basiert laut pU auf einem 95 %-Konfidenzintervall.

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation

### **Ausgangsbasis: Versicherte im Alter $\geq 6$ Monate bis $\leq 5$ Jahre im Jahr 2019**

Auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank wurden laut Beschreibung im Analysebericht [3] für die Bestimmung der Zielpopulation Versicherte herangezogen, die innerhalb der Jahre 2017 bis 2019 durchgängig versichert waren, es sei denn, sie sind im Jahr 2019, dem Betrachtungsjahr, verstorben. Des Weiteren mussten Patientinnen und Patienten im Betrachtungsjahr 6 Monate bis 5 Jahre alt sein. Diese Kriterien treffen auf 187 800 Patientinnen und Patienten zu.

### **Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis**

Zur Identifikation der Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis verwendet der pU in der Routinedatenanalyse den Diagnoseschlüssel L20.- (Atopisches [endogenes] Ekzem) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Er berücksichtigt Patientinnen und Patienten mit 1 stationären L20.-Hauptdiagnose sowie diejenigen mit mindestens 2 gesicherten ambulanten L20.-Diagnosen in 2 unterschiedlichen Quartalen (M2Q) im Betrachtungsjahr 2019. Zudem berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten, die in 2 unterschiedlichen Quartalen des

Betrachtungsjahres entweder 1 ambulante L20.-Diagnose und 1 stationäre L20.-Nebendiagnose oder mindestens 2 stationäre L20.-Nebendiagnosen erhalten haben.

Unter den 6 Monate alten bis 5-jährigen Kindern im Datensatz erfüllen laut pU 13 571 (7,23 %) diese Kriterien.

Der pU weist darauf hin, dass die von ihm ermittelte 12-Monats-Prävalenz für die Zielpopulation in Deutschland im Abgleich mit den von ihm ebenfalls angegebenen und diskutierten Auswertungen der KiGGS-Studie (Welle 2; Erhebungszeitraum: 2014 bis 2017) [4], Augustin et al. aus dem Jahr 2015 [5] und Silverberg et al. (Erhebungszeitraum: 26. September 2018 bis 5. März 2019) [6] im unteren Bereich der jeweiligen Spannen liegt. Er gibt jedoch an, dass eine Vergleichbarkeit der 4 Datenquellen, u. a. aufgrund abweichend gebildeter Altersgruppen sowie unterschiedlicher Erhebungsmethoden und Analysezeiträume, begrenzt ist.

## **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Behandlungsmustern, die bei einer schweren atopischen Dermatitis infrage kommen**

Um den Schweregrad der Erkrankung zu operationalisieren, grenzt der pU die Zielpopulation in diesem Schritt auf Patientinnen und Patienten ein, die 3 durch den pU definierten Behandlungsmustern zugeordnet werden können.

Der pU berücksichtigt zunächst Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2019 folgende Therapieoptionen in Anspruch genommen haben:

- Behandlungsmuster 1:
  - Hospitalisierung mit einer L20.-Diagnose und / oder
  - Verordnung systemischer Arzneimittel (Azathioprin, Ciclosporin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil)

Laut pU spricht die Inanspruchnahme dieser Therapieoptionen für eine schwere atopische Dermatitis.

Des Weiteren merkt der pU an, dass Kinder im Alter < 1 Jahr ausschließlich aufgrund einer erfolgten Hospitalisierung im Jahr 2019 und somit nur über Behandlungsmuster 1 aufgegriffen werden konnten.

Der pU geht davon aus, dass nicht alle Kinder mit einer schweren atopischen Dermatitis im Jahr 2019 gemäß Behandlungsmuster 1 behandelt wurden, da die zugelassenen Therapieoptionen für die Zielpopulation seinen Angaben nach stark begrenzt bzw. mit langfristigen Nebenwirkungen verbunden sind. Er berücksichtigt daher zudem die Behandlungsmuster 2 und 3, die für das Jahr 2019 Verordnungen von topischen Arzneimitteln

der Stufen 2 bzw. 3 (Behandlung von milden / leichten bzw. moderaten Ekzemen) gemäß dem Stufenschema der Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur deutschen S2k-Leitlinie Neurodermitis [7] und europäischen Leitlinie [8] umfassen:

- Behandlungsmuster 2:
  - mindestens 2 Verordnungen topischer Glukokortikoide (TCS) Klasse 2 und / oder
  - mindestens 1 Verordnung TCS Klasse 2 und mindestens 1 Verordnung TCS Klasse 3 und / oder
  - mindestens 2 Verordnungen TCS Klasse 3 und / oder
  - mindestens 1 Magistralrezeptur und mindestens 1 Verordnung TCS Klasse 3 an unterschiedlichen Tagen
- Behandlungsmuster 3:
  - mindestens 1 Verordnung von Tacrolimus mit nachfolgender Verordnung TCS Klasse 2 bzw. 3 mit einem Mindestabstand von 4 Wochen

Die in den Behandlungsmustern 1 bis 3 betrachteten systemischen Arzneimittel und TCS wurden über ihre Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes<sup>1</sup> ermittelt und sind in II Anhang A dargestellt.

Eine Zuordnung zu den Behandlungsmustern 2 und 3 erfolgte laut pU nur, wenn die Patientinnen und Patienten neben topischen Arzneimitteln im Jahr 2019 zudem mindestens 1 Therapiemaßnahme für eine schwere atopische Dermatitis (analog zu Behandlungsmuster 1) in den Vorjahren (2017 und / oder 2018) erhalten haben. Laut pU sprechen die Behandlungsmuster für ein schweres Erkrankungsbild der atopischen Dermatitis.

Um einen Zusammenhang zur Diagnose für alle Behandlungsmuster herzustellen, wurden dem pU zufolge nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen L20.-Diagnose und Verordnung der indikationstypischen Arzneimittel im gleichen Quartal vom gleichen Arzt und / oder der gleichen Betriebsstätte erfolgten.

Der pU ermittelt innerhalb des Datensatzes schließlich die folgenden Anzahlen der Patientinnen und Patienten differenziert nach den betrachteten Behandlungsmustern:

- Behandlungsmuster 1: 90

---

<sup>1</sup> Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des DIMDI. [Anmerkung der Redaktion: Das BfArM und wesentliche Funktionseinheiten des DIMDI wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.] Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2019 [9].

- Behandlungsmuster 2: 59
- Behandlungsmuster 3: < 5

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde Patientinnen und Patienten immer 1 Behandlungsmuster zugeordnet. Sofern die Kriterien von mehr als 1 Behandlungsmuster zutrafen, erfolgte die Zuordnung zum höchsten erreichten Behandlungsmuster, wobei Behandlungsmuster 1 bei dieser Skala das höchste erreichbare Behandlungsmuster darstellt. Auf diese Weise ermittelt der pU eine überschneidungsfreie Summe aller 3 Behandlungsmuster von 135 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 3: Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation**

Der pU führt eine Hochrechnung auf Basis der in der Routinedatenanalyse ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten (überschneidungsfreie Summe aller 3 Behandlungsmuster) auf die gesamte GKV-Population im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren durch. Die Hochrechnung erfolgte laut pU mithilfe von Auswertungen des Bundesamtes für soziale Sicherung und Daten des Statistischen Bundesamtes. Er gibt an, dabei eine Standardisierung nach Alter und Geschlecht durchgeführt zu haben. Als Ergebnis weist der pU eine Anzahl von 3266 Patientinnen und Patienten aus. Des Weiteren gibt der pU an, ein 95 %-Konfidenzintervall berechnet zu haben. Hierzu wird im Bericht zur Routinedatenanalyse [3] angemerkt, dass der Berechnung Konfidenzintervalle für einzelne Alters- und Geschlechtsstrata zugrunde liegen, die nach der Methode von Fay und Feuer ermittelt wurden. Das ermittelte Konfidenzintervall von 2717 bis 3907 Patientinnen und Patienten weist der pU als Spanne für die GKV-Zielpopulation aus.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist weitgehend nachvollziehbar. Jedoch führt insbesondere die vom pU vorgenommene Operationalisierung des Schweregrads *schwere atopische Dermatitis* dazu, dass die von ihm angegebene Spanne mit Unsicherheit behaftet ist. Die maßgeblichen Gründe für die Bewertung werden im Folgenden erläutert.

#### **Zur Ausgangsbasis**

Der pU nennt zwar die Datenquelle, macht aber in Modul 3 I des Dossiers keine Angaben zu den Charakteristika der Basispopulation (n = 187 800), die für die Ermittlung der Zielpopulation herangezogen wurde. Somit lässt sich die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population nicht abschließend bewerten. Darüber hinaus bleibt auf Grundlage der Beschreibung im Analysebericht [3] unklar, ob das Kriterium der durchgängigen Versicherung nur bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Jahren zur Anwendung kam.

## **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Behandlungsmustern, die bei einer schweren atopischen Dermatitis infrage kommen**

Um den Schweregrad der Erkrankung zu operationalisieren, berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten im Datensatz, die gemäß Aufgreifkriterien des pU 1 von 3 Behandlungsmustern zugeordnet werden können.

Der pU berücksichtigt u. a. Patientinnen und Patienten mit ausschließlich einer Hospitalisierung. Hierzu erläutert er, dass dabei eine Verknüpfung mit der dem Fall zugeordneten L20.-Diagnose vorlag. Unklar ist, ob bereits eine L20.-Nebendiagnose ausreichend war oder ob eine L20.-Hauptdiagnose, die hauptsächlich für die Veranlassung des stationären Krankenhausaufenthalts der Patientin bzw. des Patienten verantwortlich ist, vorliegen musste. Hierbei ist zu erwähnen, dass laut Routinedatenanalyse [3] ein Großteil der Patientinnen und Patienten in Schritt 2 (89 von 90 aus Behandlungsmuster 1) ausschließlich über eine Hospitalisierung identifiziert wurde. Zudem mussten Patientinnen und Patienten der Behandlungsmuster 2 und 3 in den Vorjahren 2017 oder 2018 ebenfalls das Behandlungsmuster 1 aufweisen. Dies führt zu Unsicherheit bezüglich des methodischen Vorgehens des pU.

Ferner ist in Zusammenhang mit den eben beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der Hospitalisierung zu Behandlungsmuster 1 darauf hinzuweisen, dass im vorliegenden Verfahren zu Dupilumab eine Einschränkung der Zielpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten vorliegt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt (siehe Abschnitt II 1.1). Es ist jedoch unklar, inwieweit durch das Vorgehen des pU, insbesondere zu Behandlungsmuster 1), eine solche Beschränkung berücksichtigt wird.

Es gibt weitere Wirkstoffe, die zur Operationalisierung einer schweren atopischen Dermatitis anhand von Behandlungsmustern herangezogen werden können, die der pU nicht berücksichtigt. So erläutert der pU zu Behandlungsmuster 1, dass orale systemische Glukokortikoide (OCS) nicht berücksichtigt wurden. Dies begründet er damit, dass OCS in aktuellen Leitlinien zur Systemtherapie bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden und führt hierzu u. a. die im Jahr 2022 veröffentlichte europäische Leitlinie (EuroGuiDerm) [8,10] an. Dort wird der Einsatz von OCS – wie bereits in einer vorangegangenen Version aus dem Jahr 2018 [11] – als Therapieoption bei akuten Schüben im Rahmen einer schweren atopischen Dermatitis benannt. Eine Langzeittherapie mit OCS wird nicht empfohlen. Der G-BA weist im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls darauf hin, dass im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt sein können. Es ist daher nicht auszuschließen, dass auch Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes – auch angesichts der begrenzten zugelassenen Behandlungsoptionen – in den vom pU betrachteten Jahren (2017

bis 2019) mit OCS behandelt wurden und somit in der vom pU vorgelegten Schätzung der GKV-Zielpopulation fehlen.

Ferner ist anzumerken, dass dem ATC-Index [9] innerhalb der vom pU betrachteten Wirkstoffklassen zur Erfassung von indikationsspezifischen Verordnungen (siehe II Anhang A) weitere ATC-Codes bzw. Wirkstoffe zu entnehmen sind, die für die Herleitung der Patientenzahlen aber nicht herangezogen wurden. Der pU begründet jedoch nicht, inwiefern diese weiteren Wirkstoffe für Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes nicht infrage kommen.

### **Zu Schritt 3: Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation**

Die standardisierte Hochrechnung auf die gesamte GKV-Zielpopulation lässt sich nicht vollständig reproduzieren, da weder in Modul 3 I des Dossiers noch in der Routinedatenanalyse [3] beispielsweise Hochrechnungsfaktoren näher erläutert bzw. quantifiziert sind. Auch die Berechnung des standardisierten 95 %-Intervalls auf Basis der InGef-Daten lässt sich nicht vollständig reproduzieren wegen fehlenden Angaben zu den einzelnen Alters- und Geschlechtsstrata.

#### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation unterteilt in Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt und nicht hinreichend ähnelt bezüglich Chronifizierung und Lokalisation der Läsionen. Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

#### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht anhand von Auswertungen der InGef-Forschungsdatenbank für die Zielpopulation in Deutschland von einer konstanten Prävalenz bis zum Jahr 2028 aus, sodass sich nach seiner Aussage Änderungen lediglich in Abhängigkeit der Entwicklung der Bevölkerungszahl ergeben.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Dupilumab	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt <sup>b</sup>	2717–3907	Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist weitgehend nachvollziehbar. Die Angabe ist insbesondere aufgrund der vom pU vorgenommenen Operationalisierung des Schweregrads mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus ist unklar, in wieweit eine Einschränkung der Zielpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten vorliegt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt.
	Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt <sup>c</sup>	k. A.	Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.
	Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt <sup>c</sup>	k. A.	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Da der Wirkstoff Dupilumab als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll, wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommt.</p> <p>c. bezüglich Chronifizierung und Lokalisation der Läsionen</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 I, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 I (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für das neue Anwendungsgebiet von Dupilumab als zweckmäßige Vergleichstherapie ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien benannt:

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3
- Tacrolimus (topisch)

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Der pU macht Angaben zur Behandlungsdauer, dem Verbrauch und den Arzneimittelkosten von Triamcinolon (als Wirkstoff der Klasse 2), Mometason (als Wirkstoff der Klasse 3) und Tacrolimus. Mit Verweis auf die Beschlüsse des G-BA in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Dupilumab aus den Jahren 2018, 2020 und 2021 [12-14] gibt der pU die Behandlungsdauer der 3 zuvor genannten Wirkstoffe und infolgedessen auch den Verbrauch und die Jahrestherapiekosten als patientenindividuell unterschiedlich an. Dies ist nachvollziehbar. Daher erfolgt keine weitere Kommentierung bzw. Bewertung zu diesen Wirkstoffen in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5.

Für die Wirkstoffe Mometason und Tacrolimus weist der pU auf Zulassungsbeschränkungen in den jeweiligen Fachinformationen hin. Diesen ist zu entnehmen, dass Mometason und Tacrolimus für die Behandlung von Kindern unter 2 Jahren [15,16] nicht zugelassen sind.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dupilumab entsprechen den Fachinformationen [1,2] für die Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht von 5 kg bis < 30 kg. Dupilumab wird demnach alle 4 Wochen subkutan injiziert. Da in den Fachinformationen [1,2] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Der pU veranschlagt somit 13 Behandlungstage pro Jahr für eine Behandlung alle 4 Wochen.



## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dupilumab entsprechen den Fachinformationen [1,2] für die Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht von 5 kg bis < 30 kg (alle 4 Wochen 1 Fertigspritze zu 200 mg bzw. 300 mg). Dies ist nachvollziehbar.

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2023 wieder.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,2] von Dupilumab keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Dupilumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 8485,23 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Dupilumab <sup>b</sup>	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	8485,23	0	0	8485,23	Die Angaben des pU sind plausibel.
Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:						
TCS der Klassen 2–3	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt <sup>d</sup>	patientenindividuell unterschiedlich	0	0	patientenindividuell unterschiedlich	Die Angaben des pU basieren auf einem patientenindividuellen Verbrauch. Dies ist nachvollziehbar.
Triamcinolon <sup>c</sup>						
Mometason <sup>c</sup>						
Tacrolimus (topisch)						
<p>a. Angaben des pU  b. Die Angaben beziehen sich auf die Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht von 5 kg bis &lt; 30 kg gemäß den Fachinformationen [1,2].  c. exemplarische Auswahl des pU  d. Die Wirkstoffe Mometason und Tacrolimus sind laut Fachinformationen nicht zugelassen für die Behandlung von Kindern unter 2 Jahren [15,16].  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCS: topische Glukokortikoide</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU benennt Kontraindikationen gemäß der Fachinformationen [1,2] und diskutiert Aspekte der Therapieabbrüche. Laut pU ist der Versorgungsanteil für das vorliegende Anwendungsgebiet aufgrund dessen eher geringer als die von ihm hergeleitete Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die somit eine Obergrenze darstellt. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Dupilumab.

Laut pU ist davon auszugehen, dass die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Dupilumab regelhaft im ambulanten Versorgungsbereich erfolgen wird.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Sanofi. Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 06.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Sanofi. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 06.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Sanofi-Aventis Deutschland. Epidemiology of atopic dermatitis (AD) in children from 6 month up to 5 years in Germany indicated for Dupilumab use – database analysis of German health insurance fund claims [unveröffentlicht]. 2021.
4. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A et al. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland - Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring 2018; 3(3): 03-18.
5. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. Dermatology 2015; 231(1): 35-40. <https://dx.doi.org/10.1159/000381913>.
6. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. Ann Allergy Asthma Immunol 2021; 126(4): 417-428 e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>.
7. Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-0271\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2021-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2021-05.pdf).
8. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36(9): 1409-1431. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.18345>.
9. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. Köln: DIMDI; 2019.

10. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36(11): 1904-1926. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.18429>.
11. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32(6): 850-878. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.14888>.
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]. 2018 [Zugriff: 20.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) [online]. 2020 [Zugriff: 20.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf).
14. 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 (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Kinder ab 6 bis 11 Jahre) [online]. 2021 [Zugriff: 20.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4909/2021-07-01\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-621\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4909/2021-07-01_AM-RL-XII_Dupilumab_D-621_BAnz.pdf).
15. Dermapharm. Momecutan 1 mg/g Fettcreme; Fachinformation. Stand: April 2017 [online]. 2013 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/75531.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/75531.pdf).
16. LEO Pharma. Protopic 0,03 % Salbe [online]. 2020 [Zugriff: 25.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

## II Anhang A Arzneimittelverordnungen aus Schritt 2 (Patientinnen und Patienten mit Behandlungsmustern, die bei einer schweren atopischen Dermatitis infrage kommen)

Tabelle 3: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Arzneimittel zur Abschätzung von Patientinnen und Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoffklasse <sup>a</sup>	ATC-Code und Bedeutung <sup>a</sup>
TCS II	D07AB Corticosteroide, mittelstark wirksam (Gruppe II)
	D07AB01 Clobetason
	D07AB02 Hydrocortisonbutyrat
	D07AB03 Flumetason
	D07AB11 Hydrocortisonbutepirat
	D07AB21 Clacortolon
	D07BB Corticosteroide, mittelstark wirksam, Kombinationen mit Antiseptika
	D07BB01 Flumetason und Antiseptika
	D07CB Corticosteroide, mittelstark wirksam, Kombinationen mit Antibiotika
	D07CB01 Triamcinolon und Antibiotika
	D07CB02 Flupredniden und Antibiotika
	D07CB04 Dexamethason und Antibiotika
	D07XB Corticosteroide, mittelstark wirksam, andere Kombinationen
	D07XB01 Flumetason
	D07XB02 Triamcinolon
	D07XB03 Flupredniden
	D07XB05 Dexamethason
	TCS III
D07AC01 Betamethason	
D07AC03 Desoximetason	
D07AC04 Fluocinolonacetonid	
D07AC05 Fluocortolon	
D07AC06 Diflucortolon	
D07AC08 Fluocinonid	
D07AC10 Diflorason	
D07AC11 Amcinonid	
D07AC13 Mometason	
D07AC14 Methylprednisolonaceponat	
D07AC16 Hydrocortisonaceponat	
D07AC17 Fluticason	
D07AC18 Prednicarbat	

Tabelle 3: In der Routinedatenanalyse aufgegriffene Arzneimittel zur Abschätzung von Patientinnen und Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoffklasse <sup>a</sup>	ATC-Code und Bedeutung <sup>a</sup>
TCS III	D07CC Corticosteroide, stark wirksam, Kombinationen mit Antibiotika
	D07CC01 Betamethason und Antibiotika
	D07CC02 Fluocinolonacetonid und Antibiotika
	D07XC Corticosteroide, stark wirksam, andere Kombinationen
	D07XC01 Betamethason
	D07XC03 Mometason
	C05A MITTEL ZUR BEHANDLUNG VON HÄMORRHOIDEN UND ANALFISSUREN ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG
	C05AA Corticosteroide
	C05AA08 Fluocortolon
	C05AA11 Fluocinonid
TCS IV	D07AD Corticosteroide, sehr stark wirksam (Gruppe IV)
	D07AD01 Clobetasol
TCI	D11AH Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide
	D11AH01 Tacrolimus
Systemische immunsuppressive Therapien (offlabel)	L04 IMMUNSUPPRESSIVA
	L04A IMMUNSUPPRESSIVA
	L04AA Selektive Immunsuppressiva
	L04AA06 Mycophenolsäure
	L04AD Calcineurin-Inhibitoren
	L04AD01 Ciclosporin
	L04AX Andere Immunsuppressiva
	L04AX01 Azathioprin
L04AX03 Methotrexat	
a. Angaben aus Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2021) [3] ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide	