

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.08.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4</li><li>▪ Tacrolimus (topisch)</li><li>▪ Ciclosporin<sup>b</sup></li></ul>

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zusätzlich gibt der G-BA weitere Hinweise zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Text).  
b: ausschließlich für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.

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 AD-1526 zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet***

Der pU zieht für seine Bewertung die Studie R668-AD-1526 (im Folgenden als Studie AD-1526 bezeichnet) mit Jugendlichen ab 12 Jahren heran. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, 3-armige Studie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit seit mindestens 1 Jahr bestehender chronischer atopischer Dermatitis. Da die Studie AD-1526 mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erfüllt, zieht der pU zusätzlich Daten der Studie R668-AD-1224 (im Folgenden als Studie CHRONOS bezeichnet) heran, um die Ergebnisse der Studie AD-1526 zu Woche 16 auf 24 Wochen fortzuschreiben. Die Studie AD-1526 ist jedoch nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

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

Im Mittel wiesen die Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss gemäß der Schweregradeinteilung nach Eczema Area and Severity Index (EASI) und Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) eine schwere Krankheitsausprägung auf. Nach der Einteilung des Schweregrades nach Investigator's Global Assessment (IGA) war die Krankheitsausprägung mittelschwer (IGA = 3) und schwer (IGA = 4) in beiden Behandlungsgruppen zu etwa gleichen Anteilen vertreten. Im Mittel waren etwa 56 % der Körperoberfläche von atopischer Dermatitis betroffen. Damit wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis auf. Für diese Patientenpopulation ist gemäß dem Stufenschema zur Behandlung der atopischen Dermatitis grundsätzlich eine spezifische medikamentöse Therapie angezeigt.

Während im Interventionsarm ab Tag 1 mit der Verabreichung von Dupilumab eine spezifische medikamentöse Therapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis initiiert wurde, war im Vergleichsarm mit dem Einsatz einer Rescue-Therapie eine medikamentöse Behandlung erst bei einer nicht tolerierbaren Symptomatik erlaubt. So erhielten im Vergleichsarm in Woche 1 nur 5 von 85 (6 %) Patientinnen und Patienten trotz bestehender Behandlungsbedürftigkeit eine Rescue-Therapie. Zu Woche 16 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie im Vergleichsarm bei 59 %. Zu diesem Zeitpunkt waren allerdings nur 4 von 85 (5 %) Patientinnen und Patienten läsionsfrei (IGA = 0) oder fast läsionsfrei (IGA = 1) und eine Nichtbehandlung vertretbar. Damit erhielt ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten

trotz behandlungsbedürftiger Symptomatik über den gesamten Studienverlauf keine medikamentöse Therapie.

### ***Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums $\geq 18$ bis $< 40$ Jahre der Studie CHRONOS auf Jugendliche***

Neben der nicht geeigneten Studie AD-1526 mit Jugendlichen liegt die 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 auf die jugendliche Zielpopulation möglich, da folgende Charakteristika des Anwendungsgebiets und der vorliegenden Studien die Übertragbarkeit stützen:

- Pathogenese und Krankheitsbild sind im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich.
- In der Studie CHRONOS wird keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet.
- Innerhalb der Studie AD-1526 zeigen sich zu Woche 16 über die verschiedenen Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte.

Um sich der Zielpopulation der Jugendlichen anzunähern, wird für die Bewertung aus der Studie CHRONOS das Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre berücksichtigt. Es werden die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen. Daten zu Woche 52 liegen für das relevante Altersstratum nicht vor. 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.

## **Ergebnisse**

### ***Studienpool***

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

### ***Studie CHRONOS***

#### ***Studiencharakteristika***

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) + topische Glukokortikoide (TCS) mit Placebo + TCS bei Erwachsenen über 52 Wochen. Für die Bewertung ist der Dupilumab-Arm 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 Emollentien anwenden, weitere Therapien waren nicht erlaubt. Mit Beginn der Studienmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten eine Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS, welche bei Bedarf patientenindividuell

abgesetzt bzw. reinitiiert werden konnte. 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*

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63. Für das Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre werden die herangezogenen Ergebnisse wegen fehlender Informationen als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation werden, mit Ausnahme des Endpunkts Juckreiz, für alle herangezogenen Endpunkte als niedrig verzerrt angesehen. Da die Effektschätzungen von Gesamt- und Teilpopulation hinreichend ähnlich sind, wird in der vorliegenden Datenkonstellation von einer Herabstufung der Ergebnissicherheit (mit Ausnahme des Endpunkts Juckreiz) abgesehen.

#### ***Ergebnisse des Altersstratums $\geq 18$ bis $< 40$ Jahre der Studie CHRONOS***

##### *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 24 herangezogen. Für das relevante Altersstratum zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

##### *Morbidität – Patientenberichtete Symptomatik (Patient-Oriented Eczema Measure [POEM])*

Für die mittels POEM erhobene patientenberichtete Symptomatik wird die mittlere Veränderung zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Für diesen Endpunkt zeigt sich für das relevante Altersstratum ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt dabei vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

##### *Morbidität – 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 24 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt für das relevante Altersstratum jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ , daraus lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Morbidität – Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, liegen für das Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre keine Daten vor. 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 24 zeigt sich für das relevante Altersstratum ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

*Nebenwirkungen – Spezifische Unerwünschte Ereignisse (UEs)*Augenerkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen (System Organ Class [SOC]) legt der pU für das Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre keine Daten vor. Für die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation zeigt sich zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Ergebnisse des ergänzend betrachteten Endpunkts jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis (Preferred Term [PT]) zeigen für das relevante Altersstratum und die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Zwar liegen für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) keine Daten für das relevante Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre vor. Dennoch ergibt sich konsistent für das relevante Altersstratum und die Gesamtpopulation für den ergänzend dargestellten Endpunkt jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis (PT) ein höherer Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie. Es wird in der vorliegenden Datensituation davon ausgegangen, dass für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) für das Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre Effekte vorliegen, die mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar sind. Damit ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

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

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des Altersstratums  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der Studie CHRONOS für die Zielpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In der Gesamtpopulation zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein negativer Effekt, der durch den Endpunkt Augenerkrankungen hervorgerufen wird. Dieser negative Effekt wird durch den ergänzend dargestellten Endpunkt jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis im relevanten Altersstratum und in der Gesamtpopulation bestätigt. Da keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter vorliegt und die Endpunkte Augenerkrankungen und Konjunktivitis oder Blepharitis dasselbe Nebenwirkungsfeld beschreiben, ist davon auszugehen, dass der negative Effekt für die Zielpopulation ebenfalls besteht. Dieser negative Effekt stellt die positiven Effekte von Dupilumab jedoch 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.

Abhängig von der Datenlage kann die Übertragung von Evidenz zwischen verschiedenen Patientengruppen zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen. In der vorliegenden Datenkonstellation wird hiervon abgesehen, da in der Studie AD-1526 durchgängig große Effekte vorliegen.

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

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

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