

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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit 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 ^a
Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vorthherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zusätzlich gibt der G-BA weitere Hinweise zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Text).	
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, die alleinige Anpassungsmöglichkeit während der Schübe 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. Im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie können bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt 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-1652 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 R668-AD-1652 (im Folgenden als Studie AD-1652 bezeichnet) heran. Bei der Studie AD-1652 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zum Vergleich von Dupilumab (in verschiedenen Dosierungen und Dosierungsintervallen) mit Placebo. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit seit mindestens 1 Jahr bestehender chronischer atopischer Dermatitis. Die insgesamt 367 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert (1:1:1) einer Behandlung mit Dupilumab 1-mal alle 2 Wochen, Dupilumab 1-mal alle 4 Wochen oder Placebo 1-mal alle 2 bzw. 4 Wochen, jeweils subkutan, zugewiesen. Zudem erhielten die Patientinnen und Patienten neben Emollientien eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS. Therapieeskalationen waren im Rahmen einer Rescue-Therapie möglich. Insgesamt bestanden Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Um für die Zielpopulation die für chronische Erkrankungen geltende Anforderung einer Ergebnisdarstellung über 24 Wochen zu erfüllen, zieht der pU zusätzlich 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 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis zu übertragen.

Die Studie AD-1652 ist mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen zu kurz, um langfristige Effekte von Dupilumab auf den chronischen-entzündlichen Verlauf der atopischen Dermatitis zu beurteilen. Allerdings kann die Studie AD-1652 zur Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CHRONOS auf Kinder von 6 bis 11 Jahren dienen.

Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre auf Kinder von 6 bis 11 Jahren

Neben der Studie AD-1652 mit Kindern von 6 bis 11 Jahren 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 auf die pädiatrische Zielpopulation möglich, da folgende Charakteristika des Anwendungsgebiets und der vorliegenden Studien die Übertragbarkeit stützen:

- Pathogenese und Krankheitsbild sind im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren und Erwachsenen hinreichend ähnlich.
- 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 zeigen sich insgesamt in der Studie AD-1652 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 ≥ 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.

Ergebnisse

Studienpool

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird das Altersstratum ≥ 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) + 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 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

Zur Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials der Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63. Analog zum Vorgehen in A20-01 wird das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte für die Patientinnen und Patienten des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre als hoch angesehen.

Ergebnisse des Altersstratums ≥ 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 ≥ 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.

Morbidität – 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 und relevanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Morbidität – Symptomatik: Schlafstörungen (visuelle Analogskala [VAS] des Scoring Atopic Dermatitis [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 und relevanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Morbidität – Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [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. Daraus 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. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

*Nebenwirkungen – Spezifische unerwünschte Ereignisse (UEs)**Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UE)*

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich für das relevante Altersstratum zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie. Es ergibt sich für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) ein Anhaltspunkt für 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 ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS für die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Diese positiven Effekte zeigen sich auch nach 16 Wochen in der ergänzend dargestellten Studie AD-1652 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 AD-1652 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 ergibt sich für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ein Anhaltspunkt für 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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
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. Im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie können bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt sein. b. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren wird das Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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