



IQWiG-Berichte – Nr. 1088

**Dupilumab
(atopische Dermatitis,
6 bis 11 Jahre) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-123
Version: 1.0
Stand: 30.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dupilumab (atopische Dermatitis, 6 bis 11 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-123

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Enno Schmidt, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Ulrich Grouven
- Charlotte Hecker
- Lisa Junge
- Katrin Nink
- Annette Pusch-Klein
- Dorothea Sow
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Dupilumab, Dermatitis – Atopische, Kind, Nutzenbewertung, NCT02260986, NCT03345914

Keywords: Dupilumab, Dermatitis – Atopic, Child, Benefit Assessment, NCT02260986, NCT03345914

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	20
2.4.3 Ergebnisse	21
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	27
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	28
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	31
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)	31
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	31
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	31
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	31
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)	37
3.2.1 Behandlungsdauer	37
3.2.2 Verbrauch	38
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	38
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	39

3.2.6	Versorgungsanteile	39
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	40
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	40
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	41
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43
5	Literatur	48
Anhang A	Studien- und Interventionscharakteristika der Studie AD-1652	53
Anhang B	Patientencharakteristika des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS	56
Anhang C	Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie AD-1652)	57
Anhang D	Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie CHRONOS)	60
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	61

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab	3
Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	11
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	21
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, stetig) RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	23
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS	28
Tabelle 9: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
Tabelle 10: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	40
Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	41
Tabelle 12: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	42
Tabelle 13: Charakterisierung der Studie AD-1652 – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	53
Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention (Studie AD-1652) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	54
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation (Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	56
Tabelle 16: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	57
Tabelle 17: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	59
Tabelle 18: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu EASI und SCORAD – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	60

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation 32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CMQ	Customized MedDRA Query
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
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)
IGA	Investigator's Global Assessment
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
MI	Multiple Imputation
M2Q	mindestens 2 Quartale
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NRS	Numerical Rating Scale
OCS	orale systemische Glukokortikoide
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
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
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCI	topische Calcineurininhibitoren

Abkürzung	Bedeutung
TCS	topische Glukokortikoide (Kortikosteroide)
UE	unerwünschtes Ereignis
UV	Ultraviolett
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.12.2020 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; 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 [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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.

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 Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch) 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein. Im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie können bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt sein.</p> <p>b. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren wir das Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.</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.

2.2 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 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: 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 Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 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 bis 11 Jahren RCTs mit einer Mindeststudiendauer von 13 Wochen berücksichtigt. Darüber hinaus legt der pU für Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 12 Jahre eine Mindeststudiendauer

von 24 Wochen fest. Diese Festlegung trifft der pU, um der geforderten Mindeststudiendauer des G-BA gerecht zu werden und im Rahmen eines Evidenztransfers Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten einer älteren Patientenpopulation auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren zu übertragen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dupilumab (Stand zum 28.10.2020)
- bibliografische Recherche zu Dupilumab (letzte Suche am 22.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dupilumab (letzte Suche am 26.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dupilumab (letzte Suche am 26.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 14.01.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 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 ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
R668-AD-1224 (CHRONOS ^{d, e})	nein	ja	nein	nein ^f	ja [3-5]	ja [6-11]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA; European Public Assessment Report; Medical Review der FDA
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Für die Ableitung des Zusatznutzens für Kinder von 6 bis 11 Jahren wird das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre herangezogen.
f. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

FDA: U. S. Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCS: topische Glukokortikoide

In der vorliegenden Datenkonstellation wird für die Nutzenbewertung von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren das Altersstratum ≥ 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 [8] und A19-75 [9] sowie dem zugehörigen Addendum A20-01 [10] bekannt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für seine Bewertung von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet neben Daten der Studie CHRONOS die Studie R668-AD-1652 [12-16] (im Folgenden als Studie AD-1652 bezeichnet) mit Kindern von 6 bis 11 Jahren einschließt. Die Daten der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS zieht der pU heran, um deren Ergebnisse auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren zu übertragen, da die Studie AD-1652 mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erfüllt.

In der vorliegenden Datenkonstellation kann die Studie AD-1652 zur Überprüfung der Übertragbarkeit von Ergebnissen von Erwachsenen auf Kinder von 6 bis 11 Jahren dienen (siehe unten).

Studie AD-1652 zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet

Die vom pU herangezogene Studie AD-1652 ist zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Die Studie AD-1652 wird zunächst beschrieben und anschließend deren fehlende Eignung für die Bewertung des Zusatznutzens begründet.

Studiencharakteristika

Studiendesign

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. Die geplante Dauer der Nachbeobachtung lag für die einzelnen Endpunkte bei 12 Wochen. Alternativ bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an der offenen, 1-armigen Studie AD-1434 teilzunehmen.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit seit mindestens 1 Jahr bestehender chronischer atopischer Dermatitis. 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 Nichtaufrechterhalten einer Remission oder 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. Eine dokumentierte systemische Behandlung in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss wurde ebenfalls als unzureichendes Ansprechen auf topische Therapien gewertet.

Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand folgender Kriterien definiert: Anteil der betroffenen Körperoberfläche $\geq 15\%$, Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 21 und IGA = 4. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird diese Schweregraddefinition als eine hinreichende Abbildung der schweren atopischen Dermatitis gewertet.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach Körpergewicht zu Studienbeginn (< 30 kg vs. ≥ 30 kg) und Region (Nordamerika vs. Europa). Die insgesamt 367 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert (1:1:1) einer Behandlung mit Dupilumab 1-mal alle 2 Wochen (A), Dupilumab 1-mal alle 4 Wochen (B) oder Placebo 1-mal alle 2 bzw. 4 Wochen (C), jeweils subkutan, zugewiesen.

Die Patientinnen und Patienten im Studienarm A (N = 122) erhielten Dupilumab in einer Dosierung von 100 mg bei einem Körpergewicht ≥ 15 und < 30 kg bzw. 200 mg bei einem Körpergewicht ≥ 30 kg. Die Dosierung von 100 mg Dupilumab 1-mal alle 2 Wochen ist in Deutschland nicht zugelassen. Das Dosierungsschema 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen stellt gemäß Fachinformation bei einem Körpergewicht zwischen 15 und < 60 kg eine Eskalationsmöglichkeit nach Ermessen der Ärztin/des Arztes ausgehend von der zulassungskonformen Dosierung von 300 mg alle 4 Wochen dar [17,18]. Die Dosierung von 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen stellt damit keine zulassungskonforme Dosierung zu Behandlungsbeginn dar. Der Behandlungsarm A wird daher nicht weiter betrachtet.

Im Studienarm B (N = 122) wurde Dupilumab 1-mal alle 4 Wochen mit einer Dosis von 300 mg unabhängig vom Körpergewicht verabreicht. Abweichend von der Fachinformation erhielten

auch Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg 300 mg Dupilumab alle 4 Wochen. Gemäß Vorgaben der Fachinformation [17,18] wird Dupilumab 300 mg bei Kindern mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg allerdings in einem Abstand von 2 Wochen verabreicht. In die Studie AD-1652 wurden insgesamt 10 Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg eingeschlossen, wobei unklar ist, ob und wie viele dem 300 mg-Dupilumabarm zugewiesen waren und damit nicht zulassungskonform behandelt wurden. Der pU berücksichtigt Kinder ≥ 60 kg Körpergewicht in seinen Auswertungen insgesamt nicht. Eine weitere Abweichung von der Fachinformation ergibt sich durch die Gabe einer Initialdosis von 600 mg an Tag 1. Laut Fachinformation ist die Initialdosis in Form von 2 Dosen à 300 mg an Tag 1 und an Tag 15 zu verabreichen [17,18].

Die Patientinnen und Patienten im Studienarm C (N = 123) erhielten Placebo 1-mal alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen, entsprechend einer zufälligen Zuteilung (1:1) innerhalb der beiden Gewichtsstrata (< 30 kg und ≥ 30 kg). Bezogen auf den Placeboarm stellt der pU in Modul 4 E ausschließlich Ergebnisse der Kinder dar, die Placebo alle 4 Wochen erhielten (N = 59) mit der Begründung, dass diese Kontrollgruppe das zulassungskonforme Behandlungsschema widerspiegelt.

Hintergrundtherapie und Rescue-Therapie

Spätestens 7 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 2-mal täglich Emollentien als Hintergrundtherapie anwenden. 14 Tage vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation wurde eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS auf Hautstellen mit aktiven Läsionen initiiert. Nach Ermessen des Arztes konnten schwach wirksame TCS 1-mal täglich auf Bereichen mit dünner Haut (z. B. Haut, Gesicht, Genitalbereich) oder auf Bereichen, bei denen eine Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS als unsicher erachtet wird, eingesetzt werden. Eine topische Behandlung mit Tacrolimus war während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt. Bei einem IGA ≤ 2 wurde die Anwendung der mittelstark 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 mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Bei einem IGA = 4 oder nicht tolerierbarer Symptomatik unter 1-mal täglicher Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS konnte die Therapie eskaliert werden.

Eine Therapieeskalation mit stark wirksamen TCS (jeweils 1-mal täglich), systemischen Glukokortikoiden sowie systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva wurde in der Studie AD-1652 als Rescue-Therapie bezeichnet. Diese Therapien waren gemäß Studienunterlagen nur als Rescue-Therapie erlaubt, werden in Modul 4 E 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 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 oder systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva (1 von 118 Kindern im Dupilumabarm und 6 von 59 Kindern im Placeboarm). Eine Therapieeskalation mit stark wirksamen TCS erhielten im Dupilumabarm 51 von 118 Kindern (43 %) und im Placeboarm 27 von 59 Kindern (46 %).

Es liegen folgende Einschränkungen hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie AD-1652 vor:

- Eine patientenindividuelle Entscheidung, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre, war in der Studie nicht vorgesehen. Es ist vorstellbar, dass für einige Patientinnen und Patienten eine Therapie mit stark wirksamen topischen oder systemischen Therapien (im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie) zu Studienbeginn die individuell optimierte Therapie dargestellt hätte.
- Eine topische Behandlung mit Tacrolimus als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA war während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt. Einzig 3 Patientinnen / Patienten (von 118) im Interventionsarm erhielten eine nicht zu den TCS gehörende Therapie, zu der unter anderem TCI (z. B. Tacrolimus) zählten. Inwieweit Tacrolimus für weitere Patientinnen und Patienten die patientenindividuell optimierte Therapie dargestellt hätte, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.
- 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) [19-21]. Die in der Studie AD-1652 eingesetzte TCS-Hintergrundtherapie mit der Möglichkeit einer Rescue-Therapie bei fehlendem Ansprechen oder nicht tolerierbarer Symptomatik stellt ein Therapieregime im Sinne eines reaktiven Therapieansatzes dar. Die kontinuierliche Gabe von Dupilumab (1-mal alle 4 Wochen) auch bei läsionsfreiem oder fast läsionsfreiem Hautbild wird als eine dem proaktiven Therapieansatz vergleichbare Therapiestrategie im Dupilumabarm eingeschätzt. Den Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms stand die Option eines proaktiven Therapieansatzes hingegen nicht zu Verfügung. Mit der fehlenden Option für einen proaktiven Therapieansatz in läsionsfreien Zeiträumen wurden im Vergleichsarm nicht alle Optionen eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes in Abhängigkeit der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie ausgeschöpft. Inwieweit für einen Teil der Patientinnen und Patienten der proaktive Therapieansatz die patientenindividuell optimierte Therapiestrategie dargestellt hätte, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Die beschriebenen Einschränkungen der Studie AD-1652 bleiben für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da die Behandlungsdauer zu kurz ist, um den Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten (siehe unten).

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

Die Behandlungsdauer der vom pU herangezogenen Studie AD-1652 beträgt 16 Wochen. Damit erfüllt die Studie AD-1652 nicht die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der pU verweist auf die Stellungnahme der Ethikkommission bei der Bundesärztekammer [22] sowie das Informationsblatt des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) [23], die Studien bei Kindern und Jugendlichen nur dann befürworten, 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 bis 11 Jahren 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 AD-1652 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 bis 11 Jahren 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 bis 11 Jahren 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 AD-1652 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 bis 11 Jahren dienen (siehe unten). Die Studien- und Interventionscharakteristika der Studie AD-1652 werden in Tabelle 13 und Tabelle 14 in Anhang A dargestellt.

Studie CHRONOS

Die Studie CHRONOS wurde bereits in der Dossierbewertungen A17-63 [8] und A19-75 [9] sowie dem zugehörigen Addendum A20-01 [10] zur Bewertung des Zusatznutzens von

Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen bzw. Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwer 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 Woche¹ (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 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 der bereits bekannten Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63 [8].

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

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 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, Ergebnisse aus der RCT AD-1652 vor. Diese Studie ist allerdings nicht geeignet die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten, da die Behandlungsdauer nicht ausreichend lang war, 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 auf die pädiatrische Zielpopulation möglich, da folgende Charakteristika des Anwendungsgebiets und der vorliegenden Studien die Übertragbarkeit stützen:

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

- Pathogenese und Krankheitsbild sind im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren und Erwachsenen hinreichend ähnlich [20,24,25].
- 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 [9] und Woche 52 zeigen sich insgesamt in der Studie AD-1652 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 bis 11 Jahren (schwere atopische Dermatitis). Eine bestmögliche Annäherung an die Zielpopulation stellt das jüngste Altersstratum (≥ 18 bis < 40 Jahre) der Studie CHRONOS mit schwerer atopischer Dermatitis dar. Auswertungen zu dieser Teilpopulation legt der pU allerdings nicht vor.

In der vorliegenden Situation wird für die Bewertung das Altersstratum ≥ 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 [26] bzw. Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) [21] 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 [27] 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 2.4.4), ist die Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis nicht infrage gestellt. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Das Altersstratum ≥ 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 [8] und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten [28,29] bildeten. Die Patientencharakteristika des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre werden in Tabelle 15 in Anhang B 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 [10]. Für die Patientencharakteristika und Vortherapien der Gesamtpopulation siehe Dossierbewertung A17-63 [8].

Die Ergebnisse der Studie AD-1652 zu den in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten aus der Dossierbewertung A17-63 werden ergänzend in Anhang C 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) [10]. 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 [8].

Zusammenfassung

Für 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, wird das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS herangezogen. Die Studie AD-1652 ist nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Die Ergebnisse der Studie AD-1652 werden ergänzend in Anhang C dargestellt.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 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 (NRS)
 - patientenberichtete Symptomatik, erhoben über den Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)
 - Schlafstörungen, erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)
 - Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Nebenwirkungen
 - Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC])
 - ergänzend dargestellt: Konjunktivitis (Narrow 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 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 der Dossierbewertung A19-75 [9] als adäquat angesehen wurden.

So führt der pU in Abschnitt 4.2.5.2.1.1 in Modul 4 E aus, für dichotome Wirksamkeitsendpunkte die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse heranzuziehen, die – unabhängig von der Durchführung einer Rescue-Therapie – auf den tatsächlich beobachteten Werten basiert und diese mit der präspezifizierten Sensitivitätsanalyse zu kombinieren, in der fehlende Werte mittels Last Observation carried forward (LOCF)-Strategie ersetzt werden.

Für stetige Endpunkte erläutert der pU, die Sensitivitätsanalyse 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.

Ogleich 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 E 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 2.4.3). Da diese Abweichungen jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die in Modul 4 E 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.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Zur Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials der Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63 [8].

Analog zum Vorgehen in A20-01 [10] 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.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Unter Berücksichtigung der für Deutschland gültigen Zulassung von Dupilumab, 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 AD-1652 auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben an. Wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben ist die Studie AD-1652 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.

2.4.3 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 ≥ 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 Anhang D werden ergänzend die Ergebnisse zu den Endpunkten EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 und SCORAD 90 jeweils für das Altersstratum ≥ 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 (mehrseitige 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 (%)	
CHRONOS (Woche 52)^a					
Morbidität					
Symptomatik					
Juckreiz – Peak Pruritus NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte) ^b					
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	50	31 (62,0)	182	59 (32,4)	1,86 [1,37; 2,53]; $< 0,001^c$
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	<i>102</i>	<i>66 (64,7)</i>	<i>299</i>	<i>99 (33,1)</i>	<i>1,94 [1,57; 2,40]; $< 0,001^c$</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)					
Stratum ≥ 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>	<i>106</i>	<i>45 (42,5)</i>	<i>315</i>	<i>53 (16,8)</i>	<i>2,55 [1,84; 3,55]; $< 0,001^c$</i>
Nebenwirkungen					
Augenerkrankungen (SOC, UEs)					
Stratum ≥ 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>	<i>110</i>	<i>33 (30,0)</i>	<i>315</i>	<i>43 (13,7)</i>	<i>2,20 [1,47; 3,28]; $< 0,001$</i>
ergänzend: Konjunktivitis (Narrow CMQ) ^d					
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre				k. A.	
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)^e</i>	<i>110</i>	<i>15 (13,6)</i>	<i>315</i>	<i>25 (7,9)</i>	<i>1,72 [0,94; 3,14]; 0,079^f</i>

Tabelle 6: 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
	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 ≥ 18 bis < 40 Jahre) numerisch abweichende Werte, die jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führen. Es werden – sofern nicht anders angegeben – die in Modul 4 E des Dossiers berichteten Werte dargestellt.</p> <p>b. Das Responsekriterium ≥ 4 Punkte war prädefiniert und entspricht ≥ 15 % der Skalenspannweite. Damit bildet das Responsekriterium wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [30,31] erläutert, hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung ab.</p> <p>c. logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Randomisierungsstrata</p> <p>d. post hoc festgelegte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 5 PTs (Conjunctivitis narrow CMQ: Conjunctivitis, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis viral, Atopic Keratoconjunctivitis). Die Untersuchung zu Konjunktivitis-Ereignissen beruht auf dem erhöhten Auftreten von Konjunktividen sowie weiterer ausgewählter Augenerkrankungen unter einer Therapie mit Dupilumab.</p> <p>e. Die dargestellten Daten stammen aus dem Medical Review der FDA [6].</p> <p>f. eigene Berechnung: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [32])</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 MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	
CHRONOS (Woche 52)^c							
Morbidität							
Symptomatik							
patientenberichtete Symptomatik – POEM ^d							
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 Hedges' g: -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]; < 0,001 Hedges' g: -1,08 [-1,30; -0,85]</i>
Schlafstörungen – SCORAD VAS ^d							
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 Hedges' g: -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]; < 0,001 Hedges' g: -0,59 [-0,82; -0,36]</i>
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^e							
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 Hedges' g: 0,38 [0,15; 0,61]</i>
<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. ANCOVA-Modell mit Baselinewerten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten</p> <p>c. 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 E 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.</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</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 MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	
ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala							

Wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, werden die Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS für Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis herangezogen.

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

Morbidität

Symptomatik: Juckreiz (Peak Pruritus NRS)

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

Dies weicht von der Einschätzung pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS und der Ergebnisse der Studie AD-1652 über alle Endpunkte der Kategorie Morbidität hinweg einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Der pU legte im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung A19-75 Unterlagen zur Einstufung des Schweregrades des Juckreizes vor [33]. 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 15 in Anhang B), wird der Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) in der vorliegenden Bewertung analog zur Einschätzung in A20-01 [10] 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 und für die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt dabei für das relevante Altersstratum 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.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS und der Ergebnisse der Studie AD-1652 über alle Endpunkte der Kategorie Morbidität hinweg einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Analog zur Einschätzung in A17-63 [8], A19-75 [9] und A20-01 [10] 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 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 die SMD in Form von Hedges' g 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.

Dies weicht von der Einschätzung pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS und der Ergebnisse der Studie AD-1652 über alle Endpunkte der Kategorie Morbidität hinweg einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Analog zur Einschätzung in A17-63 [8] sowie A20-01 [10] 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 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 die SMD in

Form von Hedges' g 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. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS und der Ergebnisse der Studie AD-1652 über alle Endpunkte der Kategorie Morbidität hinweg einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI

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

Dies weicht von der Einschätzung pU ab, der weitere Operationalisierungen heranzieht und auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS und der Ergebnisse der Studie AD-1652 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

Spezifische unerwünschte Ereignisse (UEs)

Augenerkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich für das relevante Altersstratum 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 Narrow Customized MedDRA Query (CMQ) Konjunktivitis betrachtet. Dieser Endpunkt umfasst 5 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 (Narrow CMQ) enthalten, die in der SOC Augenerkrankungen nicht erfasst wurden. In der Studie AD-1652 war die Erfassung von Konjunktividen u. a. im Rahmen einer Narrow Standardized MedDRA Query (SMQ) präspezifiziert und umfasst dieselben PTs wie die Narrow CMQ in der Studie CHRONOS. Die Narrow CMQ wurde in der Studie CHRONOS post hoc ausgewertet, da unter der Therapie mit Dupilumab in vorangegangenen Phase-3-Studien vermehrt das Auftreten von Konjunktividen beobachtet wurde.

Für den Endpunkt Konjunktivitis (Narrow CMQ) liegen für das relevante Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS keine Daten vor. Für den Endpunkt Konjunktivitis (Narrow CMQ) zeigt sich für die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS und der Ergebnisse der Studie AD-1652 über alle Endpunkte zur Sicherheit hinweg keinen größeren oder geringeren Nutzen ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Zur Auswahl der Subgruppen und anderer Effektmodifikatoren für die Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63 [8]. Für das relevante Altersstratum ≥ 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 E 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 2.4.1). 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 Anhang D 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 ≥ 18 bis < 40 Jahre auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren 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 ≥ 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 Anhang D 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.

Insgesamt liegen über die verschiedenen Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte vor (siehe Abschnitt 2.4.3). Damit ist die Übertragung der Ergebnisse der Studie CHRONOS auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis nicht infrage gestellt. Zur in der vorliegenden Datensituation bestmöglichen Annäherung an die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.1).

2.5 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 [30].

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 + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS^a

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Juckreiz (Peak Pruritus NRS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ patientenberichtete Symptomatik (POEM): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Schlafstörungen (SCORAD VAS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augenerkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLQI (0 oder 1): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	-
a. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren wird das Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen. DLQI: Dermatology Life Quality Index; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS für die Zielpopulation der 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 (siehe Abschnitt 2.3.1) 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 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 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 ^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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch) 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein. Im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie können bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt sein.</p> <p>b. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren wir das Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.</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 AD-1652 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.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung atopische Dermatitis nachvollziehbar und plausibel dar.

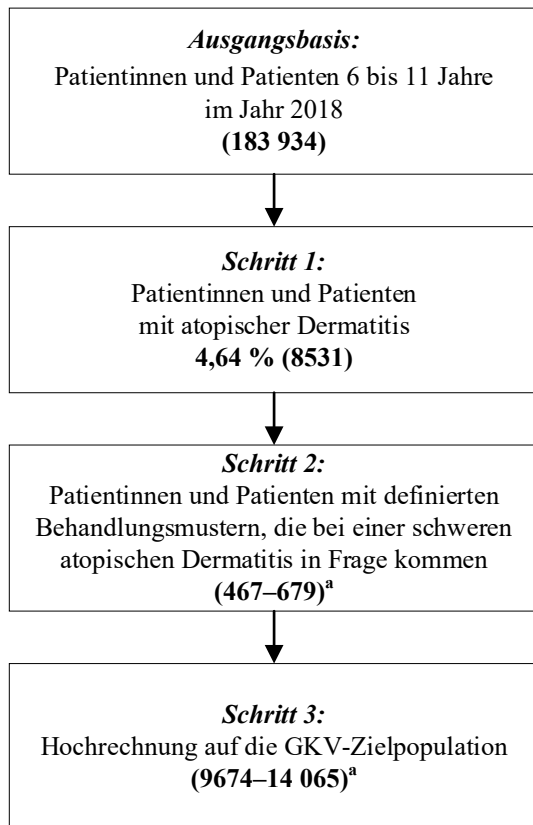
Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Dupilumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt [17,18].

3.1.2 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 ist. Für diejenigen, bei denen die Besserung unter leitliniengerechter Therapie ausbleibt, besteht laut pU ein erheblicher therapeutischer Bedarf für eine wirksame Langzeittherapie mit gutem Sicherheitsprofil.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beschreibt der pU in Modul 3 E des Dossiers eine Analyse von GKV-Routinedaten, die auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) basiert. 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 aus der InGef-Datenbank

a. Die Angaben beziehen sich auf die überschneidungsfreie Summe aller 4 Behandlungsmuster

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

Ausgangsbasis: Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren

Die Ausgangsbasis bilden nach Angaben des pU Datensätze der InGef-Forschungsdatenbank von ungefähr 4 Millionen gesetzlich Versicherten pro Jahr. Für die Bestimmung der Zielpopulation wurden Patientinnen und Patienten herangezogen, die innerhalb des Analysezeitraums von 2013 bis 2018 in den Jahren 2016 bis 2018 durchgängig versichert und 6 bis 11 Jahre alt waren (im Jahr 2018). Diese Kriterien treffen laut pU auf 183 934 Patientinnen und Patienten im Datensatz 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 2018. Zudem berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten, die in 2 unterschiedlichen Quartalen

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

Unter den 6- bis 11-jährigen Kindern im Datensatz erfüllen laut pU 8531 (4,64 %) Patientinnen und Patienten 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) [34] und Augustin et al. aus dem Jahr 2015 [35] niedriger ist. Er gibt jedoch an, dass eine Vergleichbarkeit der 3 Datenquellen, u. a. aufgrund abweichend gebildeten Altersgruppen sowie unterschiedlichen Erhebungsmethoden und Analysezeiträumen, 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 4 durch den pU definierten Behandlungsmustern zugeordnet werden können.

Der pU berücksichtigt zunächst Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2018 folgende Therapieoptionen in Anspruch genommen haben:

- Behandlungsmuster 1)
 - Hospitalisierung mit einer L20.- Diagnose und / oder
 - Verordnung systemischer Arzneimittel (orale systemische Glukokortikoide [OCS], Mycophenolat-Mofetil, Ciclosporin, Azathioprin, Methotrexat) und / oder
 - Ultraviolett(UV)-Therapie

Laut pU spricht die Inanspruchnahme dieser Therapieoptionen für eine schwere atopische Dermatitis. Er erläutert ergänzend, dass UV-Therapien für die Altersgruppe der Zielpopulation gemäß der deutschen S2k-Leitlinie nicht empfohlen werden [36]. Daher ordnet er die Behandlung mittels UV-Therapie dem schweren Erkrankungsbild zu.

Der pU geht davon aus, dass nicht alle Kinder mit einer schweren atopischen Dermatitis im Jahr 2018 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 bis 4, die für das Jahr 2018 Verordnungen von topischen Arzneimitteln der Stufen 2 bzw. 3 (Behandlung von milden/leichten bzw. moderaten Ekzemen) gemäß dem Stufenschema der deutschen S2k-Leitlinie [36] und europäischen Leitlinie [21] umfassen:

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

Eine Zuordnung zu den Behandlungsmustern 2 bis 4 erfolgte laut pU nur, wenn die Patientinnen und Patienten neben topischen Arzneimitteln im Jahr 2018 zudem mindestens 1 Therapiemaßnahme für eine schwere atopische Dermatitis (analog Behandlungsmuster 1) und / oder wiederholte Verordnungen von TCS Klasse 3 bzw. 4 in den Vorjahren (2016 und / oder 2017) erhalten haben. Laut pU sprechen die Behandlungsmuster für ein schweres Erkrankungsbild der atopischen Dermatitis.

Um einen Zusammenhang zur Diagnose für alle Behandlungsmuster herzustellen, wurden laut pU nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen L20.-Diagnose und Verordnung der indikationstypischen Arzneimittel bzw. UV-Therapie im gleichen Quartal vom gleichen Arzt und / oder der gleichen Betriebsstätte erfolgten. OCS-Verordnungen berücksichtigt der pU darüber hinaus nur von Dermatologen, Kinderärzten und Hausärzten, da OCS seinen Angaben nach für ein breiteres Spektrum an Erkrankungen eingesetzt werden können.

Der pU erläutert, dass Patientinnen und Patienten der Zielpopulation häufig komorbides Asthma haben, für das OCS ebenfalls Bestandteil des Stufenschemas in der leitliniengerechten Behandlung darstellen [37]. Dieser Unsicherheit begegnet der pU mit Bildung einer Spanne. Bei der Berechnung der oberen Grenze berücksichtigt der pU alle Patientinnen und Patienten mit OCS-Verordnungen unabhängig von der zugrunde liegenden Diagnose. Zur Ermittlung der unteren Grenze wurden OCS-Verordnungen hingegen nur berücksichtigt, wenn Verordnung und L20.-Diagnose vom gleichen Arzt stammen und dieser Arzt keine quartalsgleiche Diagnose J45.- (Asthma bronchiale) gemäß ICD-10 gestellt hat.

Der pU ermittelt innerhalb des Datensatzes schließlich folgende Anzahl der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Behandlungsmustern:

- Behandlungsmuster 1) 195 bis 414
- Behandlungsmuster 2) 291 bis 313
- Behandlungsmuster 3) 31
- Behandlungsmuster 4) 16 bis 18

Auf Basis seiner Ergebnisse weist der pU zudem eine überschneidungsfreie Summe aller 4 Behandlungsmuster von 467 bis 679 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 3) Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation führt der pU eine Hochrechnung auf Basis der in der Routinedatenanalyse ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten (überschneidungsfreie Summe aller 4 Behandlungsmuster) auf die gesamte GKV-Population der 6- bis 11-Jährigen 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. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 9674 bis 14 065 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist auf Basis der Angaben in Modul 3 E des Dossiers 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 diese Bewertung werden im Folgenden erläutert:

Zur Ausgangsbasis

Der pU nennt zwar die Datenquelle, macht aber in Modul 3 E des Dossiers keine Angaben zu den Charakteristika der Basispopulation (n = 183 934), die für die Ermittlung der Zielpopulation herangezogen wurde. Somit lässt sich die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population nicht abschließend bewerten.

Zu Schritt 2

Um den Schweregrad der Erkrankung zu operationalisieren, berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten im Datensatz, die gemäß Aufgreifkriterien des pU 4 Behandlungsmustern zugeordnet werden können.

Der pU berücksichtigt u. a. Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung und / oder UV-Therapie, die entweder im Jahr 2018 (Behandlungsmuster 1) oder in den Vorjahren 2016

und / oder 2017 (Behandlungsmuster 2 bis 4) dokumentiert werden konnten. Für die Hospitalisierung 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. Dies führt zur Unsicherheit bezüglich des methodischen Vorgehens des pU. Für die UV-Therapie gibt der pU korrekt an, dass diese gemäß der Empfehlung der bis zum Jahr 2018 gültigen S2k-Leitlinie [20] und der zugehörigen Aktualisierung des Abschnitts über die Systemtherapie und des Stufenschemas aus dem Jahr 2020 [36] für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre nicht empfohlen wird. Die Annahme des pU, dass bei Behandlung mittels UV-Therapie daher von einem schweren Erkrankungsbild der atopischen Dermatitis auszugehen ist, ist somit in Abgleich mit den Empfehlungen der S2k-Leitlinie [20,36] mit Unsicherheit behaftet.

Darüber hinaus ist unsicher, ob alle der in den 4 Behandlungsmustern zugeordneten Patientinnen und Patienten eine vom Anwendungsgebiet umfasste schwere atopische Dermatitis [17,18] aufweisen. Einige Therapieverläufe, die den Behandlungsmustern 2 bis 4 zugrunde liegen, entsprechen den Empfehlungen der Leitlinien für die Behandlung von moderaten Ekzemen (Stufe 3) [20,21,36]. Dies betrifft beispielsweise Patientinnen und Patienten, die in der Routinedatenanalyse dem Behandlungsmuster 2 zugeordnet wurden und im Jahr 2018 mindestens 2 Verordnungen von TCS der Klasse 3 sowie im Jahr 2016 und / oder 2017 wiederholte Verordnungen von TCS der Klasse 3 erhalten haben. Zudem erscheint eine Abgrenzung zwischen Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt [17,18] (Zielpopulation von Dupilumab) und Kindern mit mittelschwerer atopischer Dermatitis nur eingeschränkt möglich, da unklar ist, ob zum Zeitpunkt der Datenauswertung auch ein Teil der Zielpopulation gemäß den Empfehlungen der Leitlinien für die Behandlung von moderaten Ekzemen (Stufe 3) behandelt wurden.

Ferner trägt zur Unsicherheit bei, dass die einzelnen Wirkstoffe innerhalb der vom pU berücksichtigten Gruppe der OCS und TCS (Klassen 2 bis 4) in Modul 3 E des Dossiers nicht benannt und daher nicht abschließend nachvollzogen werden können.

Zu Schritt 3

Die standardisierte Hochrechnung auf die gesamte GKV-Zielpopulation lässt sich nicht vollständig reproduzieren, da in Modul 3 E des Dossiers beispielsweise Hochrechnungsfaktoren nicht näher erläutert bzw. quantifiziert sind.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht anhand von Auswertungen der InGef-Forschungsdatenbank für die Zielpopulation in Deutschland von einem konstanten Anteil der Prävalenz bis zum Jahr 2025 aus, sodass sich nach seiner Aussage Änderungen lediglich in Abhängigkeit der Entwicklung der Bevölkerungszahl ergeben.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 10 in Verbindung mit Tabelle 11.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 E (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 festgelegt:

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

Bei den TCS macht der pU Angaben zu jeweils einem Wirkstoff der Klassen 2 (Triamcinolon) und 3 (Mometason).

Für Dupilumab ist der Behandlungsmodus und Verbrauch gemäß Fachinformationen abhängig vom Körpergewicht (Unterscheidung nach 15 kg bis < 60 kg und ≥ 60 kg) [17,18]. Der pU macht in Modul 3 E des Dossiers ausschließlich Angaben für Kinder mit einem Körpergewicht 15 kg bis < 60 kg. Er erläutert, dass das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren gemäß den Daten des Statistischen Bundesamtes 42,1 kg beträgt [38] und somit die Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt wird.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dupilumab entsprechen den Fachinformationen [17,18] für die Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht 15 kg bis < 60 kg. Dupilumab wird demnach alle 4 Wochen subkutan injiziert. Nach Ermessen des Arztes kann die Dosis auf alle 2 Wochen erhöht werden [17,18]. Da in den Fachinformationen [17,18] 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. Für die erhöhte Dosis von Dupilumab (alle 2 Wochen) rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab und veranschlagt 26 Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine geringfügig abweichende Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 26,1.

Für Triamcinolon und Mometason weist der pU in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [39,40] jeweils eine 1-mal tägliche Anwendung aus.

Für Tacrolimus gibt der pU eine 1- bis 2-mal tägliche Anwendung an. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation für die Behandlung des Ekzemschubs: zu Beginn sollte die Anwendung für eine Dauer von bis zu 3 Wochen 2-mal täglich erfolgen, danach sollte die Anwendungshäufigkeit bis zur Abheilung der betroffenen Hautbereiche auf 1-mal täglich reduziert werden [41]. Im Rahmen einer Erhaltungstherapie ist Tacrolimus jedoch 2-mal pro Woche 1-mal täglich auf üblicherweise betroffene Bereiche anzuwenden, um ein Wiederaufflammen des Ekzems zu vermeiden [41]. Zwischen den einzelnen Anwendungen sind dabei 2- bis 3-tägige behandlungsfreie Intervalle einzuhalten [41].

Mit Verweis auf die Beschlüsse des G-BA in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Dupilumab aus den Jahren 2018 und 2020 [29,42] gibt der pU die Behandlungsdauer für Triamcinolon, Mometason und Tacrolimus als patientenindividuell unterschiedlich an. Dies erscheint nachvollziehbar. Es ist zu beachten, dass den Fachinformationen von Triamcinolon und Mometason bei der Behandlung von Kindern ein maximaler Behandlungszeitraum von 2 [39] bzw. 3 Wochen [40] zu entnehmen ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dupilumab entsprechen den Fachinformationen [17,18] für die Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht 15 kg bis < 60 kg. Der pU zieht vor dem Hintergrund einer kontinuierlichen Behandlung ausschließlich den Verbrauch der Erhaltungstherapie (alle 4 Wochen 1 Fertigspritze zu 300 mg bzw. alle 2 Wochen 1 Fertigspritze zu 200 mg [erhöhte Dosis]) heran. Dies ist nachvollziehbar.

Für Triamcinolon, Mometason und Tacrolimus geht der pU von einem patientenindividuell unterschiedlichen Verbrauch aus. Dies erscheint in Verbindung mit den Angaben zur Behandlungsdauer sowie auf Basis der Tragenden Gründe zu den Beschlüssen des G-BA in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab aus den Jahren 2018 und 2020 [28,43] ebenfalls nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab, Triamcinolon, Mometason und Tacrolimus geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2020 wieder. Allerdings berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag von Mometason.

Die Arzneimittelkosten enthalten den Mehrwertsteuersatz von 19 %.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [17,18,39-41] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 12 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die Angaben des pU zu den als Untergrenze ausgewiesenen Jahrestherapiekosten von Dupilumab in Höhe von 9492,67 € pro Patientin bzw. Patient sind plausibel. Der pU weist zudem für die Obergrenze Jahrestherapiekosten von Dupilumab in Höhe von 18 985,33 € pro Patientin bzw. Patient aus, die unter Anwendung der erhöhten Dosis von 200 mg alle 2 Wochen [17,18] anfallen. Diese Angaben sind unter Berücksichtigung von 26,1 Behandlungstagen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU beziehen sich auf die Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht 15 kg bis < 60 kg. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Jahrestherapiekosten für die Behandlung von Kindern ≥ 60 kg – unter Berücksichtigung der Bewertung in Abschnitt 3.2.1 – nicht von der vom pU ausgewiesenen Obergrenze von Dupilumab abweichen.

Für Triamcinolon, Mometason und Tacrolimus gibt der pU an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies erscheint nachvollziehbar. Die Angaben des pU basieren auf einem patientenindividuellen Verbrauch. Bei den Kosten pro Packung berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag von Mometason.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU benennt Kontraindikationen gemäß Fachinformation [17,18] 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.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dupilumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 10 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 10: 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch) 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein. Im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie können bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt sein.</p> <p>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.</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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Dupilumab	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	9674–14 065	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.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 12: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Dupilumab ^c		Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	9492,67– 18 985,33	0	0	9492,67– 18 985,33	Die Angaben des pU sind für die Untergrenze plausibel (300 mg alle 4 Wochen). Die Obergrenze ist unter Berücksichtigung der möglichen erhöhten Dosis nach Ermessen des Arztes (200 mg alle 2 Wochen) in der Größenordnung plausibel.
Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:							
TCS der Klassen 2–3	Triamcinolon ^d Mometason ^d	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	patientenindividuell unterschiedlich	0	0	patientenindividuell unterschiedlich	Die Angaben des pU basieren auf einem patientenindividuellen Verbrauch. Dies erscheint nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU bei den Kosten pro Packung nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag von Mometason berücksichtigt.
Tacrolimus (topisch)							
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 %.</p> <p>c. Die Angaben beziehen sich auf die Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 60 kg gemäß Fachinformation [17,18]. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Jahrestherapiekosten für die Behandlung von Kindern ≥ 60 kg – unter Berücksichtigung der Bewertung in Abschnitt 3.2.1 in Kombination mit Abschnitt 3.2.5 – nicht von der vom pU ausgewiesenen Obergrenze abweichen.</p> <p>d. exemplarische Auswahl des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCS: topische Glukokortikoide</p>							

4.5 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 bis 11 Jahre ist in Tabelle 1-14 angegeben.

Tabelle 1-14: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Körpergewicht

Bei Patienten von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis beträgt die empfohlene Dosis 300 mg alle 4 Wochen, mit einer möglichen Dosiserhöhung auf 200 mg alle 2 Wochen (15 kg bis < 60kg) bzw. 300 mg alle 2 Wochen (\geq 60 kg).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit atopischer Dermatitis unter 6 Jahren sind nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 12 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Die CRSwNP tritt normalerweise nicht bei Kindern auf. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren mit CRSwNP sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der Dupilumab-Fertigpen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bestimmt. Für Kinder mit atopischer Dermatitis im Alter von 6 bis 11 Jahren 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.

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 AD-Patienten 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

Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder im Fertigpen: 2 Jahre.

Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: 3 Jahre.

Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen: 30 Monate.

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen oder Fertigpens maximal 14 Tage lang bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C gelagert werden. Nicht über 25 °C lagern. Wenn Sie den Umkarton dauerhaft aus dem Kühlschrank entnehmen müssen, notieren Sie das Datum der Entnahme in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton. Sobald Dupixent aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss es innerhalb von 14 Tagen verwendet oder verworfen werden.

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

Die Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze oder in einem Fertigpen sind in der Packungsbeilage enthalten.

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

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 Behältnis 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.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
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: 25.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/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: 25.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24.
5. 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 - ClinicalTrials.gov Study Results [online]. 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02260986?view=results>.
6. Food and Drug Administration. Dupixent; application number 761055Orig1s000; medical review [online]. 2017 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761055Orig1s000MedR.pdf.
7. European Medicines Agency. Dupixent: Assessment Report [online]. 2017 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 26.03.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-63_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-75_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen): Addendum zum Auftrag A19-75 [online]. 2020 [Zugriff: 28.02.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-01_dupilumab_addendum-zum-auftrag-a19-75_v1-0.pdf.
11. 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).
12. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(5): 1282-1293. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>.
13. Regeneron Pharmaceuticals. Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered With Topical Corticosteroids (TCS) in Participants ≥ 6 to < 12 Years With Severe Atopic Dermatitis (AD) [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345914>.
14. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients, ≥ 6 years to < 12 years of Age, With Severe Atopic Dermatitis [online]. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004997-16.
15. European Medicines Agency. Dupixent: Extension of indication variation assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
16. Sanofi-Aventis Deutschland. Dupilumab (Dupixent): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 E; Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [online]. 2020. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/637/#dossier>.
17. Sanofi Genzyme. Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2021 [Zugriff: 16.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Sanofi Genzyme. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2021 [Zugriff: 16.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

19. 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>.
20. 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>.
21. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(5): 657-682. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.14891>.
22. 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-Grundsätze-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-Grundsätze-in-der-Medizin-und-ihren-Grenzgebieten-(Zentrale-Ethikkommission)-bei-der-Bundesaerztekammer-zur-Forschung-mit-Minderjaehrigen).
23. Bundesministerium für Gesundheit. Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche [online]. 2017 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/kam/kam-sichereAM.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
24. Akdis CA, Akdis M, Bieber T et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152-169. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x>.
25. 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): 58-64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.008>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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: 22.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.

29. 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: 22.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
32. 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).
33. 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>.
34. 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): 3-18.
35. 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>.
36. Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] [online]. 2020 [Zugriff: 07.08.2020]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf.
37. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1 [online]. 2020 [Zugriff: 17.11.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
38. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 06.01.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=61785870&p_sprache=D&p_hf_lp=0&p_indnr=223&p_indsp=55015&p_ityp=H&p_fid=

39. GALENpharma. TriamGalen 0,1 % Salbe. 1993.
40. GALENpharma. MomeGalen 1 mg/g Salbe. 2012.
41. LEO Pharma. Protopic 0,03 % Salbe. 2002.
42. 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: 22.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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: 22.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf.
44. University of Nottingham. Patient-Oriented Eczema Measure; POEM for proxy completion (e.g. by parent) [online]. [Zugriff: 15.03.2021]. URL: <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/documents/methodological-resources/poem-for-proxy-completion.pdf>.

Anhang A Studien- und Interventionscharakteristika der Studie AD-1652

Tabelle 13: Charakterisierung der Studie AD-1652 – 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 ^a
AD-1652	RCT, doppelblind, parallel	Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit schwerer AD (IGA = 4; EASI ≥ 21 ; Läsionen ≥ 15 % der Körperoberfläche; Worst Itch Score ≥ 4) und dokumentiertem unzureichendem Ansprechen auf topische AD-Therapie ^b innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss	Dupilumab Q2W + TCS (N = 122) ^c Dupilumab Q4W + TCS (N = 122) Placebo Q2W ^d + TCS oder Placebo Q4W + TCS (N = 123)	Screening: ≤ 9 Wochen TCS-Standardisierungsphase ^e : 2 Wochen Behandlung: 16 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen ^f	61 Studienzentren in Deutschland, Kanada, Polen, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 11/2017–06/2019	primär: EASI 75 ^g , IGA sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 E.

b. Unzureichendes Ansprechen auf topische AD-Therapie ist definiert als Nichterreichen und Nichtaufrechterhalten einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität (IGA 0–2) trotz täglicher Behandlung mit mittelstark bis stark wirksamen TCS (\pm TCI soweit erforderlich) über mindestens 28 Tage oder eine dokumentierte systemische AD-Behandlung in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss.

c. gewichtsabhängige Dosierung von Dupilumab: Körpergewicht < 30 kg: 100 mg Q2W (n = 63); Körpergewicht ≥ 30 kg: 200 mg Q2W (n = 59). 100 mg Q2W entspricht nicht der Zulassung von Dupilumab. Gemäß Zulassung kann bei Kindern mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 60 kg nach Ermessen der Ärztin / des Arztes die Dosierung von 300 mg Q4W auf 200 mg Q2W erhöht werden [17,18]. Die Dosierung von 200 mg Dupilumab Q2W stellt damit keine zulassungskonforme Dosierung zu Behandlungsbeginn dar. Der Arm wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

d. Im Dossier Modul 4 E liegen keine Daten zur Q2W-Placebogruppe vor. Diese Teilpopulation des Placeboarms wird analog zum entsprechenden Interventionsarm mit Q2W-Behandlungsschema in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

e. für Details siehe Tabelle 14 zur Charakterisierung der Intervention

f. Patientinnen und Patienten konnten nach Beendigung der Behandlungsphase an der offenen Verlängerungsstudie R668-AD-1434 teilnehmen und eine (weitere) Behandlung mit Dupilumab erhalten.

g. Für die EU und die EU-Referenzmärkte wurden IGA und EASI 75 als co-primäre Endpunkte verwendet; für alle anderen Länder war der IGA alleiniger primärer Endpunkt.

AD: atopische Dermatitis; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; Q4W: 1-mal alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention (Studie AD-1652) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
AD-1652	Dupilumab 600 mg s. c. an Tag 1, danach 300 mg s. c. alle 4 Wochen	Placebo s. c.: an Tag 1, danach alle 4 Wochen
<p>Individuelle Dosisanpassungen waren nicht erlaubt^a</p> <p>Hintergrundtherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab 14 Tage vor Randomisierung: standardisiertes TCS-Regime <ul style="list-style-type: none"> ▫ Verwendung mittelstark wirksamer TCS 1-mal täglich an Stellen mit aktiven Läsionen; nach Ermessen der Ärztin / des Arztes an Stellen mit dünner Haut (z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereiche) oder an Stellen, bei denen eine Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS als unsicher betrachtet wird, Verwendung von schwach wirksamen TCS 1-mal täglich. ▫ bei IGA ≤ 2 Reduktion der Anwendung mittelstark wirksamer TCS auf 3-mal pro Woche, bei läsionsfreiem Hautbild (IGA = 0) Absetzen der TCS ▫ bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS ▫ bei Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität unter mittelstark wirksamen TCS Wechsel auf schwach wirksame TCS ▫ bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen unter täglicher Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS 1-mal tägliche Behandlung mit stark wirksamen TCS (außer an empfindlichen Hautstellen oder wenn TCS höherer Potenz als unsicher eingeschätzt werden), systemischen Glukokortikoiden oder systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva möglich (Rescue-Therapie)^b. ▪ ab ≥ 7 Tage vor Randomisierung: Anwendung von Emollienten ≥ 2-mal täglich <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ TCI ▫ Crisaborol ▫ systemische Antibiotika, Virustatika, Antiparasitika, Antiprotozoika oder Antimykotika ▪ innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ immunsuppressive / immunmodulierende Arzneimittel (z. B. systemische Glukokortikoide, Ciclosporin, Interferon-γ, Methotrexat) ▫ Fototherapie für AD ▫ Lebendimpfstoffe ▪ innerhalb von 8 Wochen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ regelmäßige Solariumbesuche (≥ 2-mal wöchentlich) ▪ Biologika^c <p>Begleitbehandlung:</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Anästhetika ▪ Antihistaminika ▪ topische und systemische Antiinfektiva <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sehr stark wirksame TCS ▪ TCI ▪ Crisaborol ▪ Beginn einer AD-Behandlung mit verschreibungspflichtigen Emollienten oder Emollienten mit Zusätzen (z. B. Ceramid, Harnstoff) ab der Screeningphase ▪ immunmodulierende Biologika ▪ Fototherapie für AD und Solariumbesuche ▪ Lebendimpfstoffe ▪ größere elektive operative Eingriffe 		

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention (Studie AD-1652) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Die Studienmedikation konnte im Falle von Normabweichungen klinisch relevanter Laborparameter, akuten Erkrankungen, wichtiger Operationen sowie Infektionen, die einer parenteralen oder ≥ 2-wöchigen oralen Behandlung (z. B. mit Antibiotika) bedürfen, unterbrochen werden.</p> <p>b. Initiierung einer Rescue-Therapie war nur bei IGA = 4 oder nicht tolerierbaren Symptomen möglich. Der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden oder systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva sollte möglichst nur bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die auf eine ≥ 7-tägige topische Behandlung nicht angemessen ansprachen, und führte zum permanenten Abbruch der Studienmedikation.</p> <p>c. 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>AD: atopische Dermatitis; IGA: Investigator's Global Assessment; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; Q4W: 1-mal alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>	

Anhang B Patientencharakteristika des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation (Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie Charakteristikum Kategorie	Dupilumab	Placebo
CHRONOS, Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	N ^a = 52	N ^a = 189
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 (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 ≥ 3 , n (%)	52 (100)	187 (98,9)
NRS ≥ 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 (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
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		

Anhang C Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie AD-1652)

Tabelle 16: 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 ^a
AD-1652 (Woche 16)^{b, c}					
Morbidität					
Symptomatik					
Juckreiz – Worst Itch Score (Verbesserung um ≥ 4 Punkte) ^d	118	65 (55,1)	59	6 (10,2)	5,51 [2,54; 11,92]; < 0,001
Response (EASI 75)	120	86 (71,7)	59	19 (32,2)	2,19 [1,48; 3,22]; < 0,001
Response (EASI 90)	120	52 (43,3)	59	4 (6,8)	6,34 [2,42; 16,66]; < 0,001
Response (SCORAD 75)	120	29 (24,2)	59	2 (3,4)	7,08 [1,76; 28,59]; 0,006
Response (SCORAD 90)	120	5 (4,2)	59	0 (0)	5,02 [0,28; 90,00]; 0,223
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
CDLQI (0 oder 1) ^e	120	36 (30,0)	59	2 (3,4)	8,80 [2,20; 35,28]; 0,002
Nebenwirkungen					
Augenerkrankungen (SOC, UEs) ^f	120	7 (5,8)	120 ^g	8 (6,7) ^g	0,88 [0,33; 2,34]; 0,864 ^h
ergänzend: Konjunktivitis (Narrow SMQ) ^{f, i}	120	8 (6,7)	120 ^g	5 (4,2) ^g	1,60 [0,54; 4,75]; 0,529 ^h

Tabelle 16: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidity, 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 ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Region und Gewicht zu Baseline</p> <p>b. Die dargestellten Daten stammen – sofern nicht anders angegeben – aus Modul 4 E des Dossiers. Der pU stellt in seinem Dossier ausschließlich Ergebnisse des Q4W-Behandlungsschemas mit Dupilumab im Vergleich mit dem Q4W-Behandlungsschema mit Placebo der Patientinnen und Patienten < 60 kg Körpergewicht dar. In die Studie wurden 10 Kinder mit einem Körpergewicht \geq 60 kg eingeschlossen; Angaben dazu, wie diese auf die Studienarme verteilt waren, liegen nicht vor.</p> <p>c. Durch den Versand von unverblindeten Packlisten sind 23 Patientinnen und Patienten des Q4W-Behandlungsschemas (< 60 kg Körpergewicht) potenziell entblindet worden. Um einen potenziellen Einfluss auf die Studienergebnisse zu prüfen, führt der pU Sensitivitätsanalysen zu ausgewählten Wirksamkeitsendpunkten mit einem modifizierten Full Analysis Set (mFAS) durch. Es zeigen sich keine relevanten Abweichungen in den Ergebnissen zu den dargestellten Endpunkten der Morbidity und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der FAS- und mFAS-Analyse. Es werden die FAS-Auswertungen dargestellt.</p> <p>d. Das Responsekriterium \geq 4 Punkte war prädefiniert und entspricht \geq 15 % der Skalenspannweite. Damit bildet das Responsekriterium wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [30,31] erläutert, hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung ab.</p> <p>e. In der Studie AD-1652 wurde statt des DLQI der CDLQI verwendet. Dieser unterscheidet sich insbesondere darin, dass die Frage zur Sexualität des DLQI durch eine Frage zu Schlaf ersetzt wurde. Im vorliegenden Fall ist dies von untergeordneter Relevanz, da nur Patientinnen und Patienten mit einem CDLQI bzw. DLQI mit 0 oder 1 dargestellt werden.</p> <p>f. Die dargestellten Daten stammen aus dem European Public Assessment Report [15].</p> <p>g. Angaben beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten haben (Q2W- und Q4W-Behandlungsschema).</p> <p>h. eigene Berechnung: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [32])</p> <p>i. im Rahmen der Studie festgelegte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 5 PTs (Conjunctivitis narrow SMQ: Conjunctivitis, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis viral, Atopic Keratoconjunctivitis).</p> <p>CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mFAS: modifiziertes Full Analysis Set; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; Q4W: 1-mal alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 17: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidity, 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 ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 16 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 16 MW ^b (SE)	
AD-1652 (Woche 16)^{c, d}							
Morbidity							
Symptomatik							
patientenberichtete Symptomatik – POEM ^{e, f}	120	21,3 (5,55)	-13,9 (0,67)	59	21,6 (4,82)	-5,1 (0,93)	-8,8 [-10,98; -6,55]; < 0,001 Hedges' g: -1,25 [-1,56; -0,93]
Schlafstörungen – SCORAD VAS ^e	120	6,8 (2,86)	-4,5 (0,27)	59	6,3 (2,86)	-2,1 (0,37)	-2,3 [-3,18; -1,43]; < 0,001 Hedges' g: -0,83 [-1,14; -0,51]
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS						-g	
<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. ANCOVA-Modell mit Baselinewerten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten</p> <p>c. Die dargestellten Daten stammen – sofern nicht anders angegeben – aus Modul 4 E des Dossiers. Der pU stellt in seinem Dossier ausschließlich Ergebnisse des Q4W-Behandlungsschemas mit Dupilumab im Vergleich mit dem Q4W-Behandlungsschema mit Placebo der Patientinnen und Patienten < 60 kg Körpergewicht dar. In die Studie wurden 10 Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg eingeschlossen; Angaben dazu, wie diese auf die Studienarme verteilt waren, liegen nicht vor.</p> <p>d. Durch den Versand von unverblindeten Packlisten sind 23 Patientinnen und Patienten des Q4W-Behandlungsschemas (< 60 kg Körpergewicht) potenziell entblindet worden. Um einen potenziellen Einfluss auf die Studienergebnisse zu prüfen, führt der pU Sensitivitätsanalysen zu ausgewählten Wirksamkeitsendpunkten mit einem modifizierten Full Analysis Set (mFAS) durch. Es zeigen sich keine relevanten Abweichungen in den Ergebnissen zu den dargestellten Endpunkten der Morbidity und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der FAS- und mFAS-Analyse. Es werden die FAS-Auswertungen dargestellt.</p> <p>e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>f. Gemäß Studienprotokoll wurde die Fragebogen-Version zum Ausfüllen durch Erziehungsberechtigte verwendet. Allerdings ist die Version des Fragebogens im Studienprotokoll nicht enthalten. Es ist anzunehmen, dass der Fragebogen gemeinsam vom Kind und Erziehungsberechtigten ausgefüllt wurde – wie beispielsweise in [44] vorgesehen, wenn das Kind alt genug ist, die Fragen zu verstehen. Es wird davon ausgegangen, dass dies für die in die Studie eingeschlossenen Kinder ab 6 Jahren zutrifft.</p> <p>g. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mFAS: modifiziertes Full Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q4W: 1-mal alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Anhang D Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie CHRONOS)

Tabelle 18: 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 RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CHRONOS (Woche 52)^b					
Morbidität					
Symptomatik					
Response (EASI 75)					
Stratum \geq 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>	<i>106</i>	<i>73 (68,9)</i>	<i>315</i>	<i>143 (45,4)</i>	<i>1,50 [1,26; 1,79]; < 0,001</i>
Response (EASI 90)					
Stratum \geq 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>	<i>106</i>	<i>57 (53,8)</i>	<i>315</i>	<i>83 (26,3)</i>	<i>2,01 [1,56; 2,58]; < 0,001</i>
Response (SCORAD 75)					
Stratum \geq 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>	<i>105</i>	<i>39 (37,1)</i>	<i>313</i>	<i>50 (16,0)</i>	<i>2,28 [1,60; 3,24]; < 0,001</i>
Response (SCORAD 90)					
Stratum \geq 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>	<i>105</i>	<i>12 (11,4)</i>	<i>313</i>	<i>20 (6,4)</i>	<i>1,74 [0,88; 3,42]; 0,109</i>
a. Logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Randomisierungsstrata					
b. Zum Teil ergeben sich aus den Daten des vorliegenden Dossiers im Vergleich zu A17-63 (Gesamtpopulation) bzw. A20-01 (Stratum \geq 18 bis < 40 Jahre) numerisch abweichende Werte, die jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führen. Es werden die in Modul 4 E 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					

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt, Enno	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war 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.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?