

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt ^b	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)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und, dass ein ausschließlicher Placebovergleich nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Zudem weist der G-BA darauf hin, dass im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt sein können.</p> <p>b. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Dupilumab als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

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

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

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

Studie PRESCHOOL zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet

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

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre

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

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

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

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

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

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

Studie CHRONOS

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

Spätestens 7 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation mussten alle Patientinnen und Patienten 2-mal täglich Emollenzien anwenden, weitere Therapien waren nicht erlaubt. Mit Beginn der Studienmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten eine Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS, welche bei Bedarf patientenindividuell abgesetzt bzw. reinitiiert werden konnte. Bei fortbestehender oder sich verschlechternder Symptomatik erfolgte eine als Rescue-Therapie bezeichnete Therapieeskalation mit stark oder

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

Verzerrungspotenzial

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

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

Ergebnisse

Morbidität

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

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

Patientenberichtete Symptomatik (Patient-Oriented Eczema Measure [POEM])

Für die mittels POEM erhobene patientenberichtete Symptomatik wird die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Für diesen Endpunkt zeigt sich für das relevante Altersstratum ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

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

Für den Endpunkt Schlafstörungen, gemessen über die VAS zu Schlafstörungen des SCORAD, zeigt sich für das relevante Altersstratum für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich für das relevante Altersstratum für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

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

Nebenwirkungen

Spezifische unerwünschte Ereignisse (UEs)

Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt ^c	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) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt^d: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ▪ Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt^d: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und, dass ein ausschließlicher Placebovergleich nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Zudem weist der G-BA darauf hin, dass im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt sein können.</p> <p>b. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre wir das Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.</p> <p>c. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Dupilumab als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p> <p>d. bezüglich Chronifizierung und Lokalisation der Läsionen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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