

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2017 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis 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 4▪ Tacrolimus (topisch)▪ UV-Therapie (UVA^b / NB-UVB)▪ systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)▪ Ciclosporin

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zusätzlich gibt der G-BA weitere Hinweise zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Text).
b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer; UVA: Ultraviolett A-Licht

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; dass der Ausschluss von topischen Therapien und / oder systemischen Therapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und dass eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie ebenfalls 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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ausschließlich die Zielpopulation der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, betrachtet. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie mit Ciclosporin nicht infrage kommt, erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU nicht.

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 6 Monaten herangezogen. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wurde auch vom G-BA empfohlen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der RCTs mit einer Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen berücksichtigt.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie CHRONOS eingeschlossen. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, 3-armige Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) + topische Glukokortikoide (TCS) mit Placebo + TCS. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Neben der randomisierten Behandlung waren abhängig vom Krankheitsverlauf umfangreiche Anpassungen der Begleitbehandlung vorgesehen. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 3 Jahren bestehender, mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen.

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. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, erfolgte im Studienarm mit 2-wöchentlicher Dupilumab-Gabe in den Wochen ohne Dupilumab-Injektion eine subkutane Gabe von Placebo.

Bei allen Patientinnen und Patienten wurde mit Studienbeginn eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS begonnen. An Stellen mit empfindlicher Haut wurden schwach wirksame TCS 1-mal täglich oder topische Calcineurininhibitoren (TCI) verwendet, die patientenindividuell angepasst werden konnten. Bei läsionsfreiem oder beinahe läsionsfreiem Hautbild wurde die Therapie von mittelstark wirksamen TCS auf

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.

schwach wirksame TCS reduziert und danach abgesetzt. Traten erneut Läsionen auf, wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Bestanden Läsionen unter der Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS fort oder verschlechterten sich die Läsionen, wurde die Therapie eskaliert.

Eine Therapieeskalation mit stark oder sehr stark wirksamen TCS, systemischen Glukokortikoiden, systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva sowie einer Fototherapie wurde in der Studie als Rescue-Therapie bezeichnet. Innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen führte der Einsatz einer Rescue-Therapie zu einem Abbruch von Dupilumab bzw. Placebo für den gesamten weiteren Studienverlauf. Nach Woche 2 wurde die Behandlung mit Dupilumab bzw. Placebo im Falle einer systemischen Therapieeskalation oder dem Beginn einer Fototherapie unterbrochen. Eine erneute Behandlung mit Dupilumab bzw. Placebo konnte bei systemischen Therapien nach einer Auswaschphase von ≥ 5 Halbwertszeiten erfolgen bzw. 1 Monat nach Beendigung der Fototherapie. Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch wurden ermutigt, weiterhin an allen geplanten Studienvisiten teilzunehmen.

Einschränkungen der Studie CHRONOS

Für die Studie CHRONOS besteht die Einschränkung, dass ein proaktiver Therapieansatz nicht vorgesehen war. Beim proaktiven Therapieansatz werden die betroffenen Hautareale auch nach Abklingen der Hautveränderungen mit topischen Therapien weiterbehandelt. Im Dupilumab-Arm wird die kontinuierliche Gabe von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) auch bei läsionsfreiem oder fast läsionsfreiem Hautbild zwar als eine dem proaktiven Therapieansatz vergleichbare Therapiestrategie eingeschätzt. Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Therapien wurden jedoch bei allen Patientinnen und Patienten der Studie abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren, und erst wieder begonnen, wenn erneut Läsionen auftraten. Somit stand den Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe der Studie CHRONOS die Option einer proaktiven Therapiestrategie nicht zur Verfügung. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass im Studienverlauf etwa 16 % der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren und die Therapie somit gemäß den Vorgaben der Studie unterbrochen wurde. Inwieweit für einen Teil der Patientinnen und Patienten der proaktive Therapieansatz die patientenindividuell optimale Therapiestrategie dargestellt hätte, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Diese Einschränkung wird bei der Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie berücksichtigt.

Zudem wurde zu Studienbeginn nicht patientenindividuell entschieden, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall optimal gewesen wäre. Vielmehr erhielten alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms – trotz vorigem unzureichendem Ansprechen auf topische (und / oder systemische Therapien) – zu Studienbeginn zunächst eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstarken topischen Therapien. Diese potenziell unzureichende Behandlung kann die Ergebnisse zu Studienbeginn beeinflussen. Deshalb wird die Ableitung

des Zusatznutzens auf Endpunkte gestützt, die zu Studienende erhoben bzw. ausgewertet wurden.

Weiterhin führte der Einsatz einer Therapieoptimierung mit stärker wirksamen topischen oder systemischen Therapien innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen zu einem Abbruch der Studienmedikation für den gesamten weiteren Studienverlauf. Aufgrund des relativ geringen Anteils der Patientinnen und Patienten bleibt diese Einschränkung für die vorliegende Nutzenbewertung konsequenzlos.

Studiendauer der Studie CAFE zu kurz für die Bewertung nachhaltiger Effekte

Bei der vom pU zusätzlich zur Studie CHRONOS eingeschlossenen Studie CAFE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) mit Placebo. Alle Patientinnen und Patienten erhielten zudem eine standardisierte Hintergrundtherapie mit – je nach Hautregion – mittelstark oder schwach wirksamen TCS, die angepasst bzw. eskaliert werden konnte. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, für die aus verschiedenen Gründen eine Therapie mit Ciclosporin nicht geeignet war. Damit umfasst die Studienpopulation der Studie CAFE einen Teil der Zulassungspopulation von Dupilumab.

Die Studie CAFE ist aufgrund der Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen einer langfristigen Dupilumab-Gabe bei der chronisch verlaufenden atopischen Dermatitis zu treffen. Die Studie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie CHRONOS als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene liegt für die Gesamtmortalität und alle berücksichtigten Nebenwirkungsendpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für die Endpunkte Juckreiz (Peak Pruritus Numerical Rating Scale [NRS]), Schlafstörungen (visuelle Analogskala [VAS] des Scoring Atopic Dermatitis [SCORAD]), patientenberichtete Symptomatik (Patient-Oriented Eczema Measure [POEM]), Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension [EQ-5D]-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Dermatology Life Quality Index (DLQI), wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dieses ergibt sich jeweils aus der Verletzung des ITT-Prinzips durch einen relevanten, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte.

Da für die Symptomendpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität,

gemessen über den DLQI, jeweils valide Sensitivitätsanalysen vorliegen, wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft.

Ergebnisse

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen. Dieser wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 52 erreicht hatten.

Gesamtmortalität

Nach 52 Wochen trat in der Studie CHRONOS in den beiden relevanten Studienarmen kein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Symptomatik: Juckreiz (Peak Pruritus NRS)

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

Morbidität – Symptomatik: Schlafstörungen (SCORAD-VAS)

Für den Endpunkt Schlafstörungen, gemessen über die VAS zu Schlafstörungen des SCORAD, zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) liegt dabei vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Morbidität – 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 ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Morbidität – Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt

jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DLQI

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Nebenwirkungen – Schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich nach Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, allerdings wird von einem nicht mehr als geringfügigen Effekt ausgegangen. Daher gibt es für diese Endpunkte keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Spezifische UEs

Augenerkrankungen (SOC)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen (erfasst über die System Organ Class [SOC] des Standardisierten Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse des zusätzlich betrachteten Endpunkts Konjunktivitis (broad Customized MedDRA Query [CMQ]) sind mit denen zur SOC Augenerkrankungen vergleichbar. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) sowie Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich für die genannten Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab. Allerdings ist der

Effekt nicht mehr als geringfügig. Folglich ergibt sich für den genannten Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der zusammenfassenden Betrachtung verbleiben positive Effekte für Dupilumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Den positiven Effekten beträchtlichen und erheblichen Ausmaßes steht ein negativer Effekt beträchtlichen Ausmaßes gegenüber. Dieser negative Effekt stellt die positiven Effekte von Dupilumab nicht infrage.

Aufgrund der Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist unklar, inwieweit das beobachtete Ausmaß der Effekte bei den einzelnen Endpunkten bei einer vollständigen Umsetzung einer patientenindividuell optimierten Therapie in der Vergleichsgruppe erreicht worden wäre. Gleichzeitig wird wegen des Anteils der Patienten, die potenziell nicht patientenindividuell optimiert behandelt wurden (etwa 16 %), nicht davon ausgegangen, dass die vorliegenden Effekte vollständig aufgehoben würden. Deshalb wird das Ausmaß des Zusatznutzens zusammenfassend als nicht quantifizierbar eingestuft. Hieraus ergibt sich insgesamt für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis 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 4 ▪ Tacrolimus (topisch) ▪ UV-Therapie (UVA^b / NB-UVB) ▪ systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) ▪ Ciclosporin 	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen; dass der Ausschluss von topischen Therapien und / oder systemischen Therapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und dass eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie ebenfalls nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.</p> <p>b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer; UVA: Ultraviolett A-Licht</p>		

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