

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22. März 2018
Stellungnahme zu	Dupilumab (atopische Dermatitis), Nr. 601, A17-63, Version 1.0, Stand: 27.02.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die atopische Dermatitis (AD), auch atopisches Ekzem und Neurodermitis genannt, ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen.</p> <p>Es handelt sich um eine nicht heilbare, chronisch rezidivierende, eosinophile Inflammation der Haut mit typischem altersabhängigen Ausbreitungsmuster und Morphologie, die meistens mit starkem Juckreiz einhergeht (1).</p> <p>Bei Kindern ist sie die häufigste chronische Erkrankung. Sie tritt am häufigsten innerhalb der ersten zwei Lebensjahre auf, kann sich aber in jedem Alter manifestieren.</p> <p>Die Lebenszeitprävalenz von Neurodermitis bei Erwachsenen beträgt 3,5 % (2), die Ein-Jahres-Prävalenz 2–3 % (3). Etwa 2–4 % der Erwachsenen nehmen Gesundheitsleistungen aufgrund der Neurodermitis in Anspruch (3).</p> <p>Zur Klassifikation werden Instrumente wie SCORAD(SCORing Atopic Dermatitis)-Score, EASI (Eczema Area and Severity Index), Peak Pruritus NRS (Numerical Rating Scale) und IGA (Investigator's Global Assessment) verwendet.</p> <p>Die Therapie der AD hängt vom jeweiligen Schweregrad ab und kann z. B. nach dem Stufenschema der European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD)/European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) Eczema Task Force erfolgen (4).</p> <p>Auf einer Basisstufe mit Patientenschulung, Meidung von Allergenen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und auslösenden Noxen und Pflege mittels Emollienzien baut bei leichtem Ekzem (Stufe 1, SCORAD < 25) eine reaktive Therapie mit topischen Glukokortikoiden (TCS) oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) sowie Antiseptika auf.</p> <p>Bei mittlerem Schweregrad (Stufe 2, SCORAD 25–50) wird zusätzlich eine proaktive Therapie (z. B. zweimal wöchentlich) mit topischem Tacrolimus oder TCS der Klasse II oder III empfohlen (aus der AWMF-S2k-Leitlinie: „Im Anschluss an die Akuttherapie kann eine proaktive mehrmonatige (in der Regel zunächst dreimonatige) intermittierende Nachbehandlung ein- bis zweimal pro Woche an zuvor erkrankten Arealen empfohlen werden.“ (3)), außerdem Okklusionsverbände, Phototherapie, psychosomatische Therapie, Klimatherapie.</p> <p>Bei schweren Ausprägungen (Stufe 3, SCORAD > 50) wird zusätzlich die Hospitalisierung mit systemischer Immunsuppression empfohlen, z. B. orale Glukokortikoide (CS), Ciclosporin A, Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Alitretinoin (3;4). Dupilumab ist eine neue Therapieoption für Patienten dieser Ausprägungsstufe.</p> <p>Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin-4 und Interleukin-13 hemmt. Den IL-4-Signalweg hemmt Dupilumab über den Typ-I-Rezeptor (IL-4Rα/γc) und sowohl den IL-4-, als auch den IL-13- Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 und IL-13 sind wichtige Typ-2-Zytokine (einschließlich Th2) bei der AD (5).</p> <p>Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen (5).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3, 11	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="297 608 1173 986"> <thead> <tr> <th data-bbox="297 608 602 651">Indikation</th> <th data-bbox="602 608 1173 651">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="297 651 602 986">Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.</td> <td data-bbox="602 651 1173 986">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 2–4 - Tacrolimus (topisch) - UV-Therapie (UVA^b/NB-UVB) - systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) - Ciclosporin </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer; UVA: Ultraviolett A-Licht</p> <p>Nach den genannten Leitlinien ist eine systemische Therapie erst bei schweren, persistierenden Formen der AD indiziert (Stufe 3). Insofern ist die Festlegung der ZVT durch den G-BA nicht ganz nachvollziehbar.</p> <p>Eine systemische Therapie kommt infrage, wenn die – auch vom G-BA genannten – topischen Mittel + ggfs. eine UV-Therapie (nach patientenindividuell optimierter Anwendung) erfolglos geblieben</p>	Indikation	ZVT ^a	Erwachsene 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 2–4 - Tacrolimus (topisch) - UV-Therapie (UVA^b/NB-UVB) - systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) - Ciclosporin 	
Indikation	ZVT ^a					
Erwachsene 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 2–4 - Tacrolimus (topisch) - UV-Therapie (UVA^b/NB-UVB) - systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) - Ciclosporin 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind. Deshalb müssten systemische CS oder Ciclosporin die ZVT darstellen – nach patientenindividuell optimierter Anwendung topischer Mittel.</p> <p>Hinzu kommt, dass sich genauere Angaben, ab wann eine systemische Therapie mit Dupilumab bei der AD in Betracht kommen soll, nicht in der Fachinformation finden lassen. Deshalb müssten systemische CS oder Calcineurininhibitoren (CI) nach einer patientenindividuell optimierten Anwendung topischer Mittel aus Sicht der AkdÄ die adäquate ZVT darstellen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 4–6, S. 12–29</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>In die Nutzenbewertung wurde durch das IQWiG die Studie CHRONOS eingeschlossen.</p> <p>Es handelt sich dabei um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, dreiarmlige Parallelgruppenstudie der Phase III zum Vergleich von Dupilumab (in zwei verschiedenen Dosierungen) + TCS mit Placebo + TCS (6).</p> <p>Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Neben der randomisierten Behandlung waren abhängig vom Krankheitsverlauf umfangreiche Anpassungen der Begleitbehandlung vorgesehen. Es wurden erwachsene Patienten mit seit mindestens drei Jahren bestehender, mittelschwerer bis schwerer AD eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 740 Patienten einer Behandlung mit Dupilumab 300 mg 1 x pro Woche (n = 319), Dupilumab 300 mg 1 x alle 2 Wochen (n = 106) oder Placebo 1 x pro Woche subkutan (n = 315) zugewiesen. Eine Dosierung von 300 mg 1 x pro Woche ist in</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 54</p>	<p>Deutschland nicht zugelassen, deshalb wurde dieser Therapiearm nicht in die Bewertung eingeschlossen.</p> <p>Einschränkend war der von den Leitlinien empfohlene proaktive Therapieansatz nicht vorgesehen.</p> <p>Zudem wurde zu Studienbeginn nicht patientenindividuell entschieden, welche Therapie für die Patienten im Einzelfall optimal gewesen wäre. Vielmehr erhielten alle Patienten des Vergleichsarms – trotz vorherigem unzureichendem Ansprechen auf topische (und/oder systemische) Therapien – zu Studienbeginn zunächst eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstarken topischen Therapien.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat zusätzlich Daten der Studie CAFE (7) eingereicht. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, dreiarmlige Studie der Phase III zum Vergleich von Dupilumab (in zwei verschiedenen Dosierungen) mit Placebo. Alle Patienten erhielten zudem eine standardisierte Hintergrundtherapie mit – je nach Hautregion – mittelstark oder schwach wirksamen TCS, die angepasst bzw. eskaliert werden konnte. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit schwerer AD, für die aus verschiedenen Gründen eine Therapie mit Ciclosporin nicht geeignet oder erfolglos war. Damit umfasst die Studienpopulation der Studie CAFE einen Teil der Zulassungspopulation von Dupilumab.</p> <p>Die CAFE-Studie wurde vom IQWiG wegen einer zu kurzen Behandlungsdauer von nur 16 Wochen nicht berücksichtigt. Jedoch kommentiert das IQWiG in seiner Dossierbewertung in Abschnitt 2.7.2.2.2 „Subgruppen/Effektmodifikation“: „[...] Der pU legt keine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Subgruppenergebnisse für den 2. Datenschnitt basierend auf der für die vorliegende Nutzenbewertung als adäquat eingeschätzten Auswertestrategie vor. Gemäß Einschätzung des pU und den zitierten Aussagen der EMA liefern beide Datenschnitte konsistente Ergebnisse, was sich auch in den vorliegenden Ergebnissen widerspiegelt. Da zudem die vom pU vorgelegten Subgruppenergebnisse des 1. Datenschnitts zu den relevanten Effektmodifikatoren die Signifikanzschwelle von 0,05 wesentlich überschreiten, ist davon auszugehen, dass sich für die entsprechenden Subgruppenergebnisse des 2. Datenschnitts ebenfalls keine signifikanten Effektmodifikationen ergeben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher näherungsweise die Subgruppenergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen.“</p> <p>Es ist unverständlich, warum das IQWiG für die Bewertung der Subgruppenanalysen näherungsweise die Ergebnisse des ersten Datenschnitts zulässt, obwohl dieser Datensatz teilweise auf Patienten mit einer verkürzten Beobachtungsdauer von 16 Wochen beruht, gleichzeitig aber die Kurzzeitergebnisse der CAFE-Studie und der CHRONOS-Studie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Es erscheint grundsätzlich sinnvoller, die Kurzzeitergebnisse nach 16 Wochen beider Studien zumindest als Sensitivitätsanalysen in die vorliegende Nutzenbewertung miteinzuschließen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p>	<p><u>Kritik an den Studien</u></p> <p>Es ist unklar, ob das in CHRONOS eingeschlossene Kollektiv einem Kollektiv entspricht, bei dem nach Leitlinien eine systemische Therapie definitiv nötig ist (Stufe 3) oder entsprechend der Zulassung für Dupilumab „eine systemische Therapie in Betracht kommt“.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p>	<p>Das IQWiG weist auf diesen Punkt auch, aber nur kurz hin: „Hinzu kommt, dass alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms – trotz vorigem unzureichendem Ansprechen auf topische (und/oder systemische Therapien) – zu Studienbeginn zudem zunächst eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstarken topischen Therapien ohne Berücksichtigung der Vortherapie erhielten. 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 sehr stark wirksamen topischen oder mit systemischen Therapien zu Studienbeginn die individuell optimierte Therapie dargestellt hätte.“ Hinzu kommt, dass vor Beginn alle TCS und TCI (für ≥ 7 Tage) abgesetzt sein mussten.</p> <p>Betrachtet man die während der CHRONOS-Studie tatsächlich eingesetzte (lt. Protokoll ja individuell angepasste) Therapie, fällt auf, dass in der Placebo-Kontrollgruppe über die zwölf Monate nur etwa 17 % systemische CS, 5 % systemische CI und etwa 5 % andere/selektive Immunsuppressiva systemisch erhalten haben bzw. benötigten. Das ist zwar mehr als im Dupilumab-Arm (D-Arm) (etwa 15 %, 1 %, 2 % resp.), zeigt aber auch, dass die meisten Patienten der Kontrollgruppe mit einer Intensivierung der topischen Therapie (73 % TCS III, 22 % TCS IV, 11 % TCI) bei der individuellen Therapieoptimierung auskamen.</p> <p>Auch darauf weist das IQWiG in ähnlicher Weise hin: „Legt man die Kriterien des pU zugrunde, ist die Relevanz der Studie CHRONOS infrage gestellt. So wurden in die Studie Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienein-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schluss auf topische (und/oder systemische) Therapien nicht angesprochen haben. Entsprechend der Definition des pU ist für diese Patientinnen und Patienten somit der Einsatz topischer Therapien nicht bzw. nicht mehr ratsam, weshalb systemische Therapien in Betracht kommen.“ Diese systemischen Therapien wurden aber dann im Kontrollarm nur bei einem Bruchteil der Patienten eingesetzt (s. o).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 7–8, S. 29–40</p>	<p><u>Endpunkte</u> Die AkdÄ stimmt den eingeschlossenen Endpunkten zu. Jeweils im Folgenden dargestellt: D-Arm vs. Kontroll-Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: jeweils 0 % • Morbidität: <ol style="list-style-type: none"> 1. Juckreiz – Peak Pruritus NRS Verbesserung um ≥ 4 Punkte: 69,7 % vs. 36,9 %; relatives Risiko (RR) 1,89 (95 % Konfidenzintervall (CI) 1,50–2,39), $p < 0,001$ 2. patientenberichtete Symptomatik (POEM): –13,8 vs. –6,7; Mittelwertdifferenz (MD) –7,0 (95 % CI –8,51 bis –5,57), $p < 0,001$; Hedges' g –1,05 (95 % CI –1,28 bis –0,81) 3. Schlafstörungen – SCORAD-VAS: –4,1 vs. –2,9; MD –1,2 (95 % CI –1,6 bis –0,7), $p < 0,001$; Hedges' g –0,61 (95 % CI –0,84 bis –0,38) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ): DLQI (0 oder 1): 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>45,5 % vs. 17,8 %; RR 2,55 (95 % CI 1,82–3,58), p < 0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitszustand: EQ-5D-VASc: 21,4 vs. 15,2; MD 6,2 (95 % CI 2,46–9,85), p < 0,001; Hedg- es' g 0,37 (95 % CI 0,15–0,59) • Sicherheit: <ol style="list-style-type: none"> 1. unerwünschte Ereignisse (UE): 91,8 % vs. 88,3 % 2. schwerwiegende UE (SUE): 3,6 % vs. 6,3 %; RR 0,57 (95 % CI 0,20–1,64), p = 0,302 3. spezifische UE: Konjunktivitis 24,5 % vs. 11,1 %; RR 2,21 (95 % CI 1,40– 3,47), p < 0,001 4. Therapieabbruch aufgrund von UE: 2,7 % vs. 8,3 %; RR 0,33 (95 % CI 0,10–1,07), p = 0,049 5. Todesfälle: k. A. 6. weitere relevante UE: Lokalreaktionen an Injektionsstelle: 26,4 % vs. 16,8 %; RR 1,57 (95 % CI (1,05–2,33), p = 0,033 <p>Somit bestanden in der CHRONOS-Studie Vorteile im D-Arm für die Kriterien Morbidität, LQ und Gesundheitszustand, aber mehr spezifische/relevante UE und mehr Therapieabbrüche aufgrund von UE.</p> <p>Das IQWiG betrachtet als Gruppierungsvariablen für Subgruppen das Geschlecht, verschiedene Alterskategorien, Region und Krank-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 14	<p>heitsschwere. Das IQWiG betrachtet nicht die vom pU zusätzlich betrachtete Teilpopulation der Patienten mit schwerer AD, für die eine systemische Behandlung mit Ciclosporin nicht geeignet ist (CAFE-like Subgruppe). Die Begründung hierfür findet sich im Abschnitt 2.3.1 „Studie CHRONOS – Teilpopulation mit hohem ungedecktem therapeutischen Bedarf (CAFE-like)“: „Entgegen dem Vorgehen des pU werden nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS betrachtet. Die vom pU definierte Patientengruppe ist von der Zielpopulation für Dupilumab umfasst. Eine separate zweckmäßige Vergleichstherapie liegt für diese Teilpopulation nicht vor. Zudem zeigt sich in keiner der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „high unmet medical need.“ Diese Begründung ist nicht nachvollziehbar. Für eine interessierende Subgruppe oder Teilpopulation muss nicht zwingend eine separate Vergleichstherapie vorliegen. Dies ist für die anderen vom IQWiG untersuchten Subgruppen ebenfalls nicht der Fall. Daher sollte die CAFE-like-Teilpopulation entsprechend einer normalen Subgruppenanalyse berücksichtigt werden.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 9–10, 14	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>All die o. g. Einschränkungen erlauben keine genauere Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Von eigentlichem Interesse wäre der Zusatznutzen gegenüber anderen systemischen Therapien, wofür derzeit praktisch nur Ciclosporin relevant ist. Nach einer älteren Metaanalyse werden bei schwerer AD nach sechs bis acht Wochen unter Ciclosporin anhaltende und deutliche Besserungen bei etwa 50 % der Patienten beschrieben (8). Bekanntes Problem ist jedoch die Nephrotoxizität, vor allem bei Langzeitan-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4 A, S. 33 ff.</p>	<p>wendung.</p> <p>Patienten, die Ciclosporin nicht vertragen oder nicht bekommen dürfen, wurden in der CAFE-Studie untersucht und sind als Teilpopulation in CHRONOS enthalten (CAFE-like Subgruppe).</p> <p>Diese Subgruppe CAFE-like wurde vom pU separat ausgewertet. Nach 52 Wochen ergab sich für die Subgruppe ein Zusatznutzen z. B. bei den Morbiditätsparametern EASI 75, EASI 90, Juckreiz(Peak Pruritus NRS)-Anteil mit Abnahme NRS ≥ 3 (nicht dagegen bei NRS ≥ 4), SCORAD 50 (nicht aber SCORAD 75), POEM-Anteil ≥ 4, Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub. Hinweise für einen erhöhten Schaden boten sich bis Woche 52 in CAFE-like nicht.</p> <p>Diese (begrenzten) Daten für die Subgruppe CAFE-like aus CHRONOS zeigen, dass Dupilumab wahrscheinlich eine relevante Erweiterung der Therapiemöglichkeiten gerade bei schweren Formen der AD darstellt – nach derzeitigem Kenntnisstand auch mit einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil.</p> <p>Von Bedeutung wären Vergleichsdaten mit Ciclosporin, die bisher nicht vorliegen, sowie Daten für Patienten, die Ciclosporin nicht vertragen oder gar nicht erst bekommen dürfen. Für letztere wären längerfristige Daten der CAFE-Studie relevant, die aber bisher nicht vorliegen. Die Ergebnisse der Subgruppe CAFE-like bieten zumindest Anhaltspunkte, dass Dupilumab für diese Patienten einen Zusatznutzen bietet.</p> <p>Insgesamt ist jedoch auf Basis der vorliegenden Daten der Zusatznutzen von Dupilumab in dieser Indikation nicht quantifizierbar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit Aus Sicht der AkdÄ besteht für Dupilumab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.	

Literaturverzeichnis

1. Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis. Lancet 2016; 387: 1109-1122.
2. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H: [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56: 698-706.
3. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al.: S2k Leitlinie Neurodermitis (atopische Ekzem; atopische Dermatitis): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-027I_S2k_Neurodermitis_2016-06-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 16. März 2018). AWMF-Registernummer: 013-027, März 2015.
4. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M et al.: ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30: 729-747.
5. Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation "Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Januar 2018.
6. 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: 2287-2303.
7. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH et al.: Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFE). Br J Dermatol 2017: Epub ahead of print.
8. Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M: Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. Acta Derm Venereol 2007; 87: 100-111.