

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab Neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre

Berlin, den 22. April 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1088,

Auftrag: A20-123, Version 1.0, Stand: 30.03.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4355/2021-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-01-01-D-621:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/637/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie	5
Bewertung der AkdÄ	5
Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte	7
Studie CHRONOS (Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre)	7
Studiendesign	7
Einschlusskriterien	7
Studiendauer	7
Bewertung der AkdÄ	7
Studie AD-1652	8
Studiendesign	8
Einschlusskriterien	8
Studiendauer	8
Bewertung der AkdÄ	8
Endpunkte	9
Bewertung der AkdÄ	9
Endpunkte Nutzen	9
Studie CHRONOS (Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre)	9
Morbidität	9
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	10
Bewertung der AkdÄ	10
Studie AD-1652	10
Morbidität	10
Bewertung der AkdÄ	10
Endpunkte Schaden	11
Studie CHRONOS (Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre)	11
Nebenwirkungen	11
Bewertung der AkdÄ	11
Studie AD-1652	11
Nebenwirkungen	11

Bewertung der AkdÄ	12
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Zusammenfassende Bewertung	12
Fazit	13
Literaturverzeichnis.....	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

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-4R α / γ c) und sowohl den IL-4- als auch den IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber der atopischen Dermatitis, der eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt. Durch Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs mit Dupilumab bei diesen Patienten kommt es zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Inflammation (1).

Dupilumab war bisher zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugelassen.

Im Rahmen einer Zulassungserweiterung im Jahr 2020 kann Dupilumab auch zur Behandlung von schwerer AD bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, angewendet werden. Zu dieser Indikation wird eine Nutzenbewertung des IQWiG vorgelegt.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 9]

Tabelle 1: 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 (ZVT). Zur Umsetzung der ZVT weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten ZVT 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 ZVT 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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur ZVT bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren wird das Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.

Ergänzend zur festgelegten ZVT weist der G-BA darauf hin, dass bei Unverträglichkeit alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen sollen. Nur Placebo und unveränderte Beibehaltung der unzureichenden Vortherapie würden nicht der geforderten ZVT entsprechen. Weiterhin sei eine Schubtherapie von der Therapie in chronischen Phasen abzugrenzen und eine Anpassung auch in der chronischen Phase gehöre zur ZVT.

Bewertung der AkdÄ

In der zuletzt 2018 aktualisierten europäischen Leitlinie zur AD (2;3) wird für Kinder mit schwerer AD als Therapieoption die systemische Gabe von Ciclosporin, Methotrexat (MTX), Azathioprin und Mycophenolat angeführt, aber mit dem Hinweis des Off-Label-Use. Auch in Deutschland sind diese Wirkstoffe für die Behandlung der AD bei Kindern (< 12 Jahren) nicht zugelassen.

Systemische Glukokortikoide (CS) werden bei Kindern mit einer AD im Allgemeinen (auch in der genannten Leitlinie) – außer zur Schubtherapie – nicht empfohlen.

Phototherapie ist bei Kindern nicht kontraindiziert, aber in der Leitlinie wird sie ebenfalls im Allgemeinen (v. a. bei Kindern unter 12 Jahren) nicht empfohlen.

Der vom G-BA festgelegten ZVT kann die AkdÄ unter Berücksichtigung der Vorgaben der Arzneimittelnutzenverordnung (4) zustimmen, da wie erwähnt die anderen zur Behandlung der AD eingesetzten systemischen Immuntherapien bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren in Deutschland keine Zulassung besitzen.

Aus praktisch-klinischer Sicht weist die AkdÄ aber auf Folgendes hin:

Die vom G-BA festgesetzte topische ZVT (ohne konkrete Einordnung topischer Calcineurininhibitoren) entspricht nicht den Therapiestandards für die schwere AD bei Kindern. Alternativ oder additiv zu topischen CS werden regelmäßig topische Calcineurin-inhibitoren (Pimecrolimus/Tacrolimus) eingesetzt. Die Formulierung „unter Berücksichtigung von topischen CS und topischem Tacrolimus“ kann daher als leitliniengerechter Einsatz nur dann verstanden werden, wenn damit die Gabe von topischen CS für eine begrenzte Zeit bei akutem Schub und als proaktive Therapie (2–3 x/Woche, maximal 20 Wochen) und für die Behandlung sensitiver Hautareale (z. B. Gesicht) sowie für die längerfristige proaktive Therapie die Gabe von topischem Tacrolimus gemeint ist (2;3;5-7).

Ohne Berücksichtigung der Vorgaben der Arzneimittelnutzenverordnung – Ausschluss von nicht zugelassenen Wirkstoffen als ZVT – hätte ein Vergleich wie folgt festgelegt werden können: Dupilumab + topische Therapie versus einem anderen immunmodulatorischen Wirkstoff (MTX, Azathioprin oder Ciclosporin) + topische Therapie versus topische Therapie + Placebo. Durch die Festlegung der ZVT ohne die konventionellen, den Leitlinien entsprechend eingesetzten immunmodulatorischen Wirkstoffe ist letztlich nicht beurteilbar, ob Dupilumab einen Zusatznutzen gegenüber anderen – zwar im Off-Label-Use – eingesetzten systemisch verabreichten Wirkstoffe aufweist. Der Ausschluss von vor allem in der Pädiatrie mangels Alternativen im Off-Label-Use eingesetzten Wirkstoffen für die Festlegung der ZVT erweist sich als nicht zielführend für eine dem Therapiestandard entsprechende Nutzenbewertung. Der AkdÄ ist dabei bewusst, dass sich auch der pharmazeutische Unternehmer (pU) bei der Erstellung des Studiendesigns an die Vorgaben der Zulassung halten muss und deshalb Placebo als Vergleich zu akzeptieren ist. Zumindest hätte aber ein indirekter Vergleich zwischen Dupilumab und den anderen konventionellen Immunmodulatoren aufgrund umfangreich vorliegender Daten (2;3) zur Behandlung der AD im Kindes- und Jugendalter geprüft bzw. durchgeführt werden können.

Der pU legt zur Nutzenbewertung die Studien CHRONOS (Gesamtpopulation) (8) und AD-1652 (9) vor.

Die Studie CHRONOS wurde bereits für die Nutzenbewertung von Jugendlichen (Alter 12–17 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD vom G-BA (10) und vom IQWiG (11) herangezogen (nur Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre). Hierbei wurden die Ergebnisse für dieses Altersstratum auf Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer AD übertragen („Evidenztransfer“). Die Bewertung ergab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen – aufgrund des Evidenztransfers und der Limitationen der verfügbaren Evidenz.

Die ZVT wurde in dieser Studie (laut IQWiG und G-BA) nur mit Einschränkungen umgesetzt: kein proaktiver Therapieansatz und ausschließlich reaktive Therapie im Vergleichsarm; zu Studieneintritt keine patientenindividuelle Therapiestrategie; Unklarheit zum Vorgehen beim Einsatz einer Rescue-Therapie.

In der Studie AD-1652 sieht die AkdÄ ebenfalls die Umsetzung der ZVT als unzureichend an und folgt damit den Ausführungen des IQWiG (s. IQWiG Dossierbewertung A20-123 Tabelle 14 Seite 54–55): [IQWiG Dossierbewertung, S. 54–55, Tabelle 14]

- keine patientenindividuelle Entscheidung, welche Therapie zu Beginn/in den beiden Wochen vor der Studie angewandt werden soll (alle erhalten mittelpotente topische CS)
- keine topische Behandlung mit Tacrolimus erlaubt
- keine proaktive Therapiestrategie, sondern nur eine reaktive mit einer Erhöhung des topischen CS bei Verschlechterung des Krankheitsbildes

Anzuführen ist weiterhin der Hinweis des IQWiG (s. Seite 14 Dossierbewertung A20-123) [IQWiG Dossierbewertung, S. 14] auf die unterschiedlichen Therapieansätze in der Verum- und in der Kontrollgruppe: zum einen der reaktive, zum anderen der proaktive Therapieansatz. Die kontinuierliche Gabe von Dupilumab (auch bei läsionsfreier Haut) entspricht einem proaktiven Ansatz, während in den Kontrollgruppen lediglich ein reaktiver Ansatz, d. h. die intermittierende Gabe von topischen Steroiden (je nach Auftreten von Läsionen) angewandt wurde. Die Übertragbarkeit auf die Versorgung ist somit erschwert, da hier unterschiedliche Therapieansätze miteinander verglichen werden. Eine Erhaltungstherapie als proaktive topische Therapie wäre mit Tacrolimus 0,03 % oder 0,1 % oder Pimecrolimus 1 % möglich gewesen, diese wurde aber in den Studien nicht durchgeführt.

Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte

Studie CHRONOS (Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre)

[IQWiG Dossierbewertung, S. 10–18]

Studiendesign

Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zum Vergleich von Dupilumab + topisches CS (in verschiedenen Dosierungen und Dosierungsintervallen).

Einschlusskriterien

Erwachsene mit chronischer, mittelschwerer bis schwerer AD und dokumentiertem unzureichendem Ansprechen auf topische CS; Therapie innerhalb der letzten sechs Monate vor Studieneinschluss; IGA ≥ 3 ; Läsionen ≥ 10 % der Körperoberfläche; EASI-Score ≥ 16 ; Peak Pruritus NRS ≥ 3 .

Studiendauer

- 52 Wochen

Bewertung der AkdÄ

Die Übertragbarkeit der Daten aus der Studie CHRONOS mit Erwachsenen (Subgruppe Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre) auf Kinder von 6–11 Jahren erscheint zunächst nachvollziehbar, wenngleich auch das IQWiG von einem erheblichen Verzerrungspotenzial ausgeht. Im Dossier A20-123 des IQWiG Seite 4–5 wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse damit begründet, dass die Pathogenese und das Krankheitsbild im Anwendungsgebiet der AD bei Kindern von 6–11 Jahren und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind,

dass in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und dass innerhalb und im Vergleich mit der Studie CHRONOS konsistente und große Effekte beobachtet wurden. [IQWiG Dossierbewertung, S. 4–5]

Dieser Übertragbarkeit kann die AkdÄ nicht folgen:

Zahlreiche Studien belegen die Unterschiede in der Pathogenese zwischen einer AD, die im Erwachsenenalter bereits jahrzehntelang läuft, mit der AD eines Kindes, die erst einen relativ kurzen Krankheitsverlauf zeigt. Chronische Erkrankungen, die über Jahrzehnte andauern, verursachen regelhaft sekundäre Schäden an der Haut, die direkt in die Pathogenese mit einfließen. Somit sind Kinder und Erwachsene hinsichtlich Pathogenese und Krankheitsbild nicht vergleichbar (12-16).

Studie AD-1652

Studiendesign

Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zum Vergleich von Dupilumab (in verschiedenen Dosierungen und Dosierungsintervallen) mit Placebo.

Einschlusskriterien

Kinder 6–11 Jahre und über 15 kg Körpergewicht mit einer AD seit ≥ 1 Jahr. IGA = 4, EASI ≥ 21 , betroffene BSA ≥ 15 %, mittlerer Peak Pruritus NRS ≥ 4 sowie unzureichendes Ansprechen auf topische CS innerhalb von sechs Monaten vor Beginn.

Studiendauer

Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Die geplante Dauer der Nachbeobachtung lag für die einzelnen Endpunkte bei 12 Wochen.

Bewertung der AkdÄ

Hinsichtlich der Komorbiditäten und der z. T. intensiven Vortherapie in der Studienpopulation erscheint die Zielgruppe repräsentativ für Kinder mit einer schweren AD.

Ein erheblicher Teil der in der Studie AD-1652 untersuchten 244 Kinder, die Dupilumab erhielten, und der 123 Kinder, die Placebo erhielten, hatten Komorbiditäten aus dem atopischen Formenkreis (über annähernd die Hälfte der Kinder hatten u. a. ein Asthma bronchiale). Hier fehlt die wichtige Information über die medikamentöse Therapie des Asthma bronchiale, da eine dauerhafte systemische inhalative Therapie mit Steroiden die Studienergebnisse für die AD beeinflusst haben könnte. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass in der Placebogruppe nur 17 von 120 Kindern früher einmal Steroide bekommen hatten, während dies in der Dupilumab-Gruppe 25 bzw. 30 Kinder waren. Eine Komedikation in der Dupilumab-Gruppe (z. B. dauerhafte inhalative Steroide) könnte theoretisch positive Effekte auf die AD gehabt haben, die unabhängig von Dupilumab sind.

Die Studiendauer von 16 Wochen in der Studie AD-1652 ist nicht ausreichend, um die Wirksamkeit eines Wirkstoffs bei einer chronischen, in Schüben verlaufenden Krankheit wie der AD zu bewerten. Dazu ist eine Mindeststudiendauer von 52 Wochen nötig und auch zu fordern.

Endpunkte

Dargestellt wird ein Auszug der vom IQWiG bewerteten Endpunkte in den Studien CHRONOS und AD-1652. Ergebnisse zu weiteren Endpunkten sind der IQWiG Dossierbewertung zu entnehmen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 19–27, S. 57–59]

Für die Studie CHRONOS (Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre) wurden vom IQWiG ausschließlich die Endpunkte herangezogen, die die Grundlage für das Fazit der IQWiG Dossierbewertung A17-63 (17) und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (18) bildeten.

Bewertung der AkdÄ

Die Begrenzung der Endpunkte auf die genannten ist aufgrund der methodischen Vorgehensweise des IQWiG nachvollziehbar – es stellt sich allerdings die Frage, ob diese für die Bewertung des Zusatznutzens bei Kindern ausreichend sind, da sie nur einen Ausschnitt aus den relevanten Endpunkten widerspiegeln.

Endpunkte Nutzen

Studie CHRONOS (Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre)

Morbidität

Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS RR (95 % CI); p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Juckreiz – Peak Pruritus NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)	50	31 (62,0)	182	59 (32,4)	1,86 (1,37; 2,53); < 0,001

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NRS: Numerical Rating Scale; RR: relatives Risiko; TCS: topische Glukokortikoide

[IQWiG Dossierbewertung, S. 21–24, Tabelle 6+7]

Endpunkt	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS MD (95 % CI); p-Wert
	N	MW	Δ	N	MW	Δ	
Patientenberichtete Symptomatik – POEM	50	20,5	-12,5	189	20,4	-7,1	-5,5 (-7,54; -3,41); < 0,001
Schlafstörungen – SCORAD VAS	52	5,4	-4,1	189	4,9	-2,9	-1,2 (-1,75; -0,59); < 0,001
Gesundheitszustand EQ-5D VAS	52	58,4	20,1	189	55,2	15,4	4,7 (-0,28; 9,64); 0,064

CI: Konfidenzintervall; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert (zu Studienbeginn); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RR: relatives Risiko; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; TCS: topische Glukokortikoide; Δ : Änderung zu Woche 52 (MW)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS RR (95 % CI); p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
DLQI (0 oder 1)	52	23 (44,2)	189	30 (15,9)	2,64 (1,69; 4,12); < 0,001

CI: Konfidenzintervall; DLQI: Dermatology Life Quality Index; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; TCS: topische Glukokortikoide

[IQWiG Dossierbewertung, S. 21–22, Tabelle 6]

Bewertung der AkdÄ

Die hier aufgeführten Endpunkte zur Morbidität (Juckreiz, Schlafstörungen, POEM, EQ-5D) sind zwar nachvollziehbare Endpunkte und weisen überwiegend positive Effekte auf. Allerdings können sie keine Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab machen, weil die fehlende Zulassung im Kindesalter keinen anderen systemisch verabreichten immunmodulatorischen Wirkstoff als Vergleich in der Studie erlaubte. Als Therapiestandard verabreichte systemisch applizierte Wirkstoffe wie MTX, Azathioprin, Ciclosporin A etc. könnten auf diese Endpunkte ebenso wie Dupilumab positive Effekte haben.

Der hier aufgeführte Parameter DLQI als Messparameter für die Lebensqualität ist im Zusammenhang mit Kindern unbrauchbar, da die Lebensqualität von Kindern methodisch mit spezifischen Scores für Kinder zu erheben ist (9).

Studie AD-1652

Morbidität

Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS RR (95 % CI); p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Juckreiz – Worst Itch Score (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)	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

CI: Konfidenzintervall; EASI: Eczema Area and Severity Index; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; TCS: topische Glukokortikoide

[IQWiG Dossierbewertung, S. 57–59, Tabelle 16, 17]

Bewertung der AkdÄ

Bei den Endpunkten zeigen sich für Dupilumab positive Effekte innerhalb des Zeitraums von 16 Wochen gegenüber Placebo.

Endpunkte Schaden

Studie CHRONOS (Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS RR (95 % CI); p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Augenerkrankungen (SOC, UE)	55	17 (30,9)	189	22 (11,6)	2,66 (1,52; 4,65); < 0,001

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschte Ereignisse

[IQWiG Dossierbewertung, S. 21–22, Tabelle 6]

Bewertung der AkdÄ

Bezüglich des Schadens finden sich in der Literatur und in der CHRONOS-Studie Konjunktividen in der Häufung von ca. 1:4 behandelten Patienten. Die unerwünschten Wirkungen auf die Konjunktivitis zu beschränken ist inkorrekt. In großen Metaanalysen (19) ist das Risiko bei Interleukin-4-Rezeptor- α -Blockade (Dupilumab) Injektionsreaktionen zu bekommen 1,6–3-fach erhöht. In der Fachinformation der FDA (20) werden bei 6–18 % der Patienten Injektionsreaktionen und bei 5–16 % eine Antikörperbildung gegen Dupilumab angegeben.

In der CHRONOS-Studie und in der Dossierbewertung des IQWiG wird nicht ausgeführt, welche Augenerkrankungen auftreten. Es ist ein großer Unterschied, ob „nur“ die Konjunktiven betroffen sind oder andere Bestandteile des Auges. In einer Arbeit bei 46 Patienten, die prospektiv an einem einzelnen Zentrum (mit einem medianen Alter von 41 Jahren) mit Dupilumab für AD oder Asthma behandelt wurden, fanden sich bei über 1/3 der Patienten unerwünschte Wirkungen am Auge von mittlerer bis mäßiger Schwere. Es waren nicht nur die Konjunktiven, sondern auch die Hornhaut in Form einer Keratitis betroffen (21). In einer anderen Arbeit wurden zehn Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, beschrieben. Neun dieser zehn Patienten erlitten Augenkomplikationen, darunter eine Herpes simplex-Virus-Uveitis. Außerdem kam es zu einer Varizella-zoster-Virusmeningitis (22).

Studie AD-1652

Nebenwirkungen

Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS RR (95 % CI); p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Augenerkrankungen (SOC, UE)	120	7 (5,8)	120	8 (6,7)	0,88 (0,33; 2,34); 0,864

CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschte Ereignisse

[IQWiG Dossierbewertung, S. 57–58, Tabelle 16]

Bewertung der AkdÄ

In Anbetracht der Tatsache, dass die Studie bei Kindern nur 16 Wochen Beobachtungsdauer beinhaltete und eine Augenbeteiligung bei AD bei Kindern nicht ungewöhnlich ist, ist die Sicherheit der Gabe von Dupilumab bei Kindern aufgrund der relativ schlechten Studienlage aktuell nicht beurteilbar. Ohne eine entsprechend gut designte Studie mit ausreichender Beobachtungsdauer in der Pädiatrie ist der Schaden, der durch Dupilumab bei Kindern entstehen kann, im Moment aufgrund dieser Studienlage nicht abzuschätzen. Auszuschließen ist ein signifikanter Schaden nicht. Die systemisch applizierten herkömmlichen immunmodulatorischen Wirkstoffe haben ebenso signifikante unerwünschte Wirkungen, aber letztlich wäre der Head-to-head-Vergleich erforderlich, um zu belegen, dass Dupilumab das bessere Sicherheitsprofil hat.

Bei Erwachsenen wurde eine signifikante Gewichtszunahme (6 kg/ Jahr) beobachtet (23), eine ähnlich ausgeprägte Zunahme wäre bei Kindern nicht zu akzeptieren.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die AkdÄ sieht im Gegensatz zum IQWiG für Dupilumab keinen Zusatznutzen gegenüber der ZVT. [IQWiG Dossierbewertung, S. 8, S. 28–30]

Tabelle 2: IQWiG Dossierbewertung des Zusatznutzens von Dupilumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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

Zusammenfassende Bewertung

Der Bewertung des IQWiG, dass es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gibt, stimmt die AkdÄ nicht zu. Sie begründet dies wie folgt:

Die vorliegenden Studiendaten belegen keinen Zusatznutzen gegenüber einer dem aktuellen Standard entsprechenden Therapie, da die dafür notwendigen Daten in Form eines Vergleichs mit anderen systemisch wirkenden immunmodulatorischen Wirkstoffen oder einer proaktiven topischen Therapie nicht vorliegen.

Die vom pU vorgelegte Studie CHRONOS unter Stratifizierung einer Altersgruppe von 18 bis 40 Jahren ist aufgrund der erheblichen Unterschiede in der Pathophysiologie (z. B. bei IL-4-abhängigen T-Zell-Subpopulationen) zwischen der AD beim Kind und Erwachsenen dazu nicht geeignet. Der „Evidenztransfer“ des IQWiG mit Übertragung der

Ergebnisse für Erwachsene im Alter von 18 bis 40 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD aus der Studie CHRONOS auf Kinder im Alter 6–11 Jahren mit schwerer AD ist daher nicht zu vertreten.

Die vom pU eingereichte Studie AD-1652 für die Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren eignet sich aufgrund der zu kurzen Studiendauer (16 Wochen) ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens. Zwar gibt es Hinweise für positive Effekte von Dupilumab:

- ein kurzfristiger positiver Effekt ist nachweisbar
- die positiven Effekte sind quantitativ relativ deutlich, sodass sie auch bei nicht standardgemäßer Basis-/Vergleichstherapie auf einen Zusatznutzen hinweisen könnten

Ein Vergleich vs. Placebo ist aber nur vertretbar bzw. möglich, da in Deutschland keine systemischen Immunsuppressiva für die AD bei Kindern zugelassen sind.

Zudem besteht aufgrund der bisher schwer abschätzbaren Nebenwirkungen u. a. am Auge zurzeit ein nicht abschließend beurteilbares Risiko bei dem Einsatz von Dupilumab bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer AD. Die kurze Studiendauer von 16 Wochen lässt zudem keine validen Aussagen weder zur Wirksamkeit noch zu dem Sicherheitsprofil von Dupilumab insgesamt zu.

Der pU wird aufgefordert, eine Studie über 52 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit Dupilumab vs. ZVT in Form einer proaktiven Therapie mit topischem Tacrolimus zur Behandlung der chronischen Entzündung und mit topischen CS zur kurzfristigen Behandlung der Schübe durchzuführen. Mit den Ergebnissen dieser Studie könnte der Stellenwert von Dupilumab innerhalb der Therapieoptionen für die schwere AD im Kindes- und Jugendalter besser beurteilt werden.

Fazit

Die AkdÄ sieht für Dupilumab in dem Anwendungsgebiet „Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt“ **keinen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation "Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigen". Paris, Stand: November 2020.
2. 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: 657-682.
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al.: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 850-878.
4. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> Letzter Zugriff: 13. April 2021.
5. Kannenberg SM, Karabus S, Visser WI et al.: Paediatric atopic eczema (atopic dermatitis) in South Africa: A practical algorithm for the management of mild-to-moderate disease in daily clinical practice. S Afr Fam Pract (2004) 2020; 62: e1-e9.
6. Stander S: Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2021; 384: 1136-1143.
7. Tracy A, Bhatti S, Eichenfield LF: Update on pediatric atopic dermatitis. Cutis 2020; 106: 143-146.

8. 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.
9. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magarinos G et al.: Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol* 2020; 183: 231-241.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre): <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/sQKSeXUHhRNlueahq5N/content/sQKSeXUHhRNlueahq5N/BAanz%20AT%2002.04.2020%20B6.pdf?inline> (letzter Zugriff: 13. April 2021). Berlin, 2. April 2020.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 847 Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) - Auftrag A19-75 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-483.pdf (letzter Zugriff: 13. April 2021). Köln, Stand: 28. November 2019.
12. Brunner PM, Israel A, Zhang N et al.: Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 2094-2106.
13. Czarnowicki T, He H, Canter T et al.: Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 215-228.
14. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E: Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1-11.
15. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB et al.: The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2021.
16. Shi B, Bangayan NJ, Curd E et al.: The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1233-1236.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 601 Dupilumab (atopische Dermatitis) - Auftrag A17-63 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf (letzter Zugriff: 13. April 2021). Köln, Stand: 27. Februar 2018.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Dupilumab: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/qmxq0DXYy4CbHIE76s6/content/qmxq0DXYy4CbHIE76s6/BAanz%20AT%2019.06.2018%20B3.pdf?inline> (letzter Zugriff: 13. April 2021). Berlin, 19. Juni 2018.
19. Ou Z, Chen C, Chen A et al.: Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 303-310.
20. Food and drug administration (FDA): Dupixent (dupilumab) injection, for subcutaneous use: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761055s007lbl.pdf (letzter Zugriff: 13. April 2021). Oktober 2018.
21. Touhouche AT, Cassagne M, Berard E et al.: Incidence and risk factors for dupilumab associated ocular adverse events: a real-life prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 172-179.
22. Ivert LU, Johansson EK, Dal H et al.: Association between atopic dermatitis and cardiovascular disease: a nationwide register-based case-control study from Sweden. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 865-870.
23. Johansson EK, Ivert LU, Bradley B et al.: Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study. *BMC Dermatol* 2020; 20: 8.