



## Bundesministerium für Gesundheit

### 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

Vom 17. Mai 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAZ. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 8. Mai 2018 (BAZ AT 06.06.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dupilumab wie folgt ergänzt:

#### Dupilumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. September 2017):

Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

- topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA<sup>1</sup>/NB-UVB<sup>2</sup>)
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Ergebnisse der Studie CHRONOS (Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS):

Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS		Kontrollgruppe Placebo + TCS		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	110	0 (0)	315	0 (0)	–
<b>Morbidität</b>					
Juckreiz – Peak Pruritus NRS <sup>a</sup>	76	53 (69,7)	198	73 (36,9)	1,89 [1,50; 2,39] < 0,001 <sup>b</sup> Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup> 1,64 [1,27; 2,12]

<sup>1</sup> UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen

<sup>2</sup> Schmalband-UVB (311 nm)



Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS		Kontrollgruppe Placebo + TCS		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
EASI 75	99	72 (72,7)	265	127 (47,9)	1,52 [1,28; 1,81] < 0,001 <sup>b</sup> Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup> 1,48 [1,24; 1,77]
EASI 90	99	56 (56,6)	265	74 (27,9)	2,03 [1,56; 2,63] < 0,001 <sup>b</sup> Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup> 1,96 [1,50; 2,55]
SCORAD 75	99	39 (39,4)	263	46 (17,5)	2,25 [1,57; 3,22] < 0,001 <sup>b</sup> Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup> 2,17 [1,51; 3,12]
SCORAD 90	99	12 (12,1)	263	18 (6,8)	1,77 [0,89; 3,54] 0,119 Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup> 1,72 [0,85; 3,46]

Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS			Kontrollgruppe Placebo + TCS			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) <sup>e</sup>	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) <sup>e</sup>	MD [95 %-KI] p-Wert <sup>e</sup>

## Morbidität

Patientenberichtete Symptomatik (POEM) <sup>f</sup>	106	20,3 (5,7)	-13,8 (0,66)	315	20,0 (6,0)	-6,7 (0,40)	-7,0 [-8,51; -5,57] < 0,001 Hedges' g <sup>g</sup> : -1,05 [-1,28; -0,81]
Schlafstörungen – SCORAD-VAS	99	5,7 (3,18)	-4,1 (0,19)	263	4,8 (3,29)	-2,9 (0,12)	-1,2 [-1,6; -0,7] < 0,001 Hedges' g: -0,61 [-0,84; -0,38]
Gesundheits-Zustand (EQ-5D-VAS) <sup>f</sup>	106	57,8 (22,5)	21,4 (1,65)	319	56,5 (23,7)	15,2 (0,97)	6,2 [2,46; 9,85] < 0,001 Hedges' g <sup>g</sup> : 0,37 [0,15; 0,59]



Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS		Kontrollgruppe Placebo + TCS		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
DLQI (0 oder 1)	99	45 (45,5)	264	47 (17,8)	2,55 [1,82; 3,58] < 0,001 <sup>b</sup> Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup> 2,45 [1,74; 3,45]
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	110	101 (91,8)	315	278 (88,3)	–
SUEs	110	4 (3,6)	315	20 (6,3)	0,57 [0,20; 1,64] 0,302 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE	110	3 (2,7)	315	26 (8,3)	0,33 [0,10; 1,07] 0,049 <sup>b, h</sup>
Augenerkrankungen	110	33 (30,0)	315	46 (14,6)	2,05 [1,39; 3,04] < 0,001 <sup>i</sup>
Konjunktivitis (broad CMQ) <sup>j</sup> (ergänzend dargestellt)	110	27 (24,5)	315	35 (11,1)	2,21 [1,40; 3,47] < 0,001 <sup>i</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	110	68 (61,8)	315	188 (59,7)	1,04 [0,87; 1,23] 0,740 <sup>i</sup>
Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen	110	1 (0,9)	315	6 (1,9)	0,48 [0,06; 3,92] 0,594 <sup>i</sup>
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	110	29 (26,4)	315	53 (16,8)	1,57 [1,05; 2,33] 0,033 <sup>i</sup>

a Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte

b Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)

c Sensitivitätsanalyse des IQWiG: fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen wurden gemäß dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Kontrollarm ersetzt und eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in Higgins JPT et al., Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.) vorgenommen.

d Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

e berechnet mit ANCOVA-Modell; Behandlung, Baselinewert, Region und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren

f Ersetzung fehlender Werte mittels MI

g Berechnung des IQWiG aus Mittelwertdifferenz und KI

h Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

i Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)

j Ergänzend wird eine vom pU im Rahmen der Studie festgelegten Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 16 PTs dargestellt (Conjunctivitis broad CMQ). Die Untersuchung von Konjunktivitis-Ereignissen beruht auf dem erhöhten Auftreten von Konjunktividen sowie weiterer ausgewählter Augenerkrankungen unter einer Therapie mit Dupilumab.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CMQ: Customized MedDRA query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MI: multiple Imputation; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala, vs.: versus



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 52 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent® (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. April 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004390/WC500236507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004390/WC500236507.pdf)

Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweisen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	21 390,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Topische Therapien</i>	
Hydrocortisonbutyrat <sup>3</sup>	patientenindividuell unterschiedlich
Methylprednisolon <sup>4</sup>	patientenindividuell unterschiedlich
Clobetasol <sup>5</sup>	patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Systemische Therapien</i>	
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Ciclosporin	patientenindividuell unterschiedlich
Phototherapie	
Phototherapie (NB <sup>3</sup> -UV-B, UVA)	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Mai 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>3</sup> Hydrocortisonbutyrat wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse II dargestellt.

<sup>4</sup> Methylprednisolon wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse III dargestellt.

<sup>5</sup> Clobetasol wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse IV dargestellt.