



## (20819) DUPIXENT, Sanofi-Aventis (Suisse) SA

### Änderung/Erweiterung der Limitierung von (20819) DUPIXENT per 01. August 2021

#### 1 Zulassung Swissmedic

DUPIXENT wurde von Swissmedic per 05. April 2019 zugelassen. Aktuell sind folgende Indikationen zugelassen:

- **Atopische Dermatitis:**
  - **Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren, wenn eine Therapie mit verschreibungspflichtigen topischen Medikamenten keine angemessene Krankheitskontrolle ermöglicht oder nicht empfohlen wird.**  
**Dupixent kann mit oder ohne topische Kortikosteroide verwendet werden.**
- **Asthma:**
  - Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das folgenden Kriterien entspricht:
    - Anzahl der Eosinophilen im Blut  $\geq 0,15$  g/Liter ( $\geq 150$  Zellen/ $\mu$ l), unzureichende Asthma-Kontrolle und mindestens eine schwere Exazerbation in den letzten 12 Monaten trotz begleitender Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Bronchodilatoren;
    - oder erforderliche Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden.
  - Ausführliche Angaben zu den untersuchten Patientenpopulationen: siehe «Klinische Wirksamkeit».
- **Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP):**
  - Dupixent ist indiziert als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin 4 (IL-4) und Interleukin 13 (IL-13) hemmt. Dupilumab hemmt den IL-4-Signalweg über den Typ-I-Rezeptor (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) und die Signalwege von IL-4 und IL-13 über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). In klinischen Studien war die Behandlung mit Dupilumab mit einer Senkung der Konzentration von Biomarker der Immunität Typ 2 wie thymusaktivitätsregulierten Chemokinen (TARC/CCL17), dem Gesamt-IgE im Serum sowie dem allergenspezifischen IgE im Serum gegenüber den Ausgangswerten assoziiert. Unter der Behandlung mit DUPIXENT wurde eine Abnahme der Laktatdehydrogenase (LDH) beobachtet. Während der Behandlung kommt es durch die Präsenz von

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Dupilumab zu einem Anstieg des IgG4 Spiegels. In der Schweiz sind zusätzlich orales Ciclosporin und orale Glukokortikoide zur Behandlung schwerer Formen der atopischen Dermatitis zugelassen. Mit der Phototherapie steht eine weitere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, welche bei mittelschwerer atopischer Dermatitis angezeigt ist.

### **Studie 1 – SOLO-1 und SOLO-2**

**Simpson EL et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis N Engl J Med 2016;375:2335-48 und Clinical Overview**

#### Design

Zwei unabhängige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen, Phase III Studien mit identischem Design an 1379 Patienten (SOLO 1, n = 671 und SOLO 2, n = 708) über 16 Wochen.

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Wichtigste Einschlusskriterien

- $\geq 18$  Jahre
- moderat-schwere atopische Dermatitis (DA): Investigator's Global Assessment Score (IGA)<sup>1</sup> von 3 (moderat) bis 4 (schwer)
- topische Behandlung nicht ausreichend oder nicht ratsam
- chronische atopische Dermatitis seit mind. 3 Jahren

Wichtigste Ausschlusskriterien

- Folgende Begleitmedikationen waren nicht erlaubt:
  - topische Kortikosteroide
  - systemische Kortikosteroide
  - nichtsteroidale systemische Immunsuppressiva
  - Calcineurininhibitoren (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus)
  - biologische Immunomodulatoren

#### Intervention

Die Patienten wurden 1:1:1 wie folgt randomisiert:

- 300 mg Dupilumab s.c. wöchentlich
- 300 mg Dupilumab s.c. alle 2 Wochen
- Placebo

Patienten der Dupilumab-Gruppen erhielten eine Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab s.c.. Nicht-systemische Rettungstherapien zur Behandlung von inakzeptablen Symptomen der AD waren erlaubt. Während dem Einsatz von systemischen Rettungstherapien wurde das Studienregime eingestellt. Die Patienten mussten während der gesamten Studie zwei oder mehrmals täglich Feuchtigkeitscremes auftragen.

#### Primärer Endpunkt

Im primären Endpunkt wurde der Anteil an Patienten, welche einen IGA von 0 (clear) oder 1 (almost clear) und eine Reduktion um  $\geq 2$  Punkte gegenüber des Ausgangswert erreichten, evaluiert.

Der primäre Endpunkt wurde in beiden Dupilumab-Armen signifikant häufiger erreicht als im Placebo-Arm. Einen IGA-Score von 0 oder 1 und eine Reduktion von mindestens 2 Punkte erreichten in der SOLO 1 Studie unter Placebo 10%, unter Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen 38% ( $p < 0.001$ ) und unter Dupilumab 300 mg wöchentlich 37% ( $p < 0.001$ ) der Patienten. In der SOLO 2 Studie erreichten diesen primären Endpunkt unter Placebo 8%, unter Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen 44% ( $p < 0.001$ ) und unter Dupilumab 300 mg wöchentlich 48% ( $p < 0.001$ ) der Patienten.

#### Sekundäre Endpunkte

Relevante sekundäre Endpunkte waren folgende:

<sup>1</sup> Investigator's Global Assessment Score ist eine 5, bzw. 6-stufige Bewertungsskala mit 0 = normale, gesunde Haut

- Anteil Patienten, welche nach 16 Wochen einen EASI-75<sup>2</sup> erreichten.
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im NRS (Peak Score on the numerical Rating Scale<sup>3</sup>) von mindestens 4 Punkte in der Woche 16

Patienten unter Dupilumab erreichten signifikant häufiger die sekundären Endpunkte in den zwei SOLO Studien (SOLO1/SOLO2).

SOLO1: Unter Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen, bzw. wöchentlich erreichten 51% (p < 0.001), bzw. 52% (p < 0.001) der Patienten einen EASI-75, unter Placebo 15%. Eine Verbesserung des NRS um mindestens 4 Punkte in Woche 16 unter Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen, bzw. wöchentlich erreichten 41% (p < 0.001), bzw. 40% (p < 0.001) der Patienten, unter Placebo 12%.

SOLO2: Unter Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen, bzw. wöchentlich erreichten 44% (p < 0.001), bzw. 48% (p < 0.001) der Patienten einen EASI-75, unter Placebo 12%. Eine Verbesserung des NRS um mindestens 4 Punkte in Woche 16 unter Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen, bzw. wöchentlich erreichten 36% (p < 0.001), bzw. 39% (p < 0.001) der Patienten, unter Placebo 10%.

#### Sicherheitsrelevante Aspekte

Die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen war ähnlich in den Dupilumab- und den Placebo-Gruppen in den beiden Studien. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren in den beiden Studien selten.

## **Studie 2 – LIBERTY AD CHRONOS**

**Blauvelt A 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;389:2287-303 und Clinical Overview**

#### Design

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie über 52 Wochen (plus 12 Wochen follow-up) an 740 Patienten

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Wichtigste Einschlusskriterien

- chronische atopische Dermatitis (gem. American Academy of Dermatology Consensus Criteria) für mindestens 3 Jahre
- ungenügendes Ansprechen auf topische Arzneimittel zur Behandlung der atopischen Dermatitis innerhalb der letzten 3 Jahre
- IGA Score  $\geq 3$
- $\geq 10\%$  Body Surface Area (BSA) mit Läsionen
- EASI-Score  $\geq 16$
- NRS  $\geq 3$

Wichtigste Ausschlusskriterien

- aktive oder chronische Infektionen (inkl. HIV, Hepatitis B und C)
- Krankengeschichte mit Immunosuppressiva
- Haut Komorbiditäten
- Geschichte von Malignomen

#### Intervention

Die Patienten wurden 3:1:3 wie folgt randomisiert:

- 300 mg Dupilumab s.c. 1 x wöchentlich
- 300 mg Dupilumab s.c. alle 2 Wochen
- Placebo

<sup>2</sup> An EASI score is a tool used to measure the extent (area) and severity of atopic eczema (Eczema Area and Severity Index). EASI-75 bedeutet 75% oder grössere Verbesserung der EASI bezüglich Ausgangswert. MCID nicht definiert

<sup>3</sup> NRS ist eine Skala von 0 – 10, wobei 0 keinen Juckreiz und 10 den stärksten Juckreizen bedeuten, der MCID ist mind. 4 Punkte

Patienten der Dupilumab-Gruppen erhielten eine Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab s.c.. Alle Patienten erhielten begleitend topische Kortikosteroide. Topische Calcineurininhibitoren konnten an denjenigen Körperstellen angewendet werden, an denen Kortikosteroide nicht empfohlen sind. Die Patienten mussten während der gesamten Studie zwei oder mehrmals täglich Feuchtigkeitscremes auftragen. Rettungstherapie, bestehend aus einer lokal zugelassenen Behandlung für atopische Dermatitis, einschließlich topischer oder systemischer Medikamente oder Phototherapie, konnten nach Woche 2 eingesetzt werden.

#### Primärer Endpunkt

Das Ziel der Studie war die Wirksamkeit von Dupilumab plus TCS während 16 Wochen im Vergleich zu Placebo plus TCS zu untersuchen.

Es wurden folgende Co-Primären Endpunkte evaluiert:

- Anteil an Patienten mit EASI-75 in der Woche 16
- Anteil an Patienten mit IGA 0 (clear) oder 1 (almost clear) sowie einer Reduktion von  $\geq 2$  Punkten in der Woche 16

Die Co-Primären Endpunkte der Studie CHRONOS zeigen eine signifikant höhere Wirkung von jeweils 300 mg Dupilumab wöchentlich oder alle 2 Wochen in Kombination mit TCS auf den Schweregrad (EASI und IGA) der AD im Vergleich zu Placebo + TCS.

Einen IGA-Score von 0 oder 1 und eine Reduktion von mindestens 2 Punkte erreichten unter Placebo 12% und unter Dupilumab wöchentlich oder alle 2 Wochen 39% ( $p < 0.001$ ) der Patienten. EASI-75 erreichten unter Placebo 23%, unter Dupilumab alle 2 Wochen 69% ( $p < 0.0001$ ) und unter Dupilumab wöchentlich 64% ( $p < 0.0001$ ) der Patienten.

#### Sekundäre Endpunkte

Es wurden unter anderem die folgenden relevanten sekundären Endpunkte untersucht:

- Anteil an Patienten mit EASI-75 in der Woche 52
- Anteil an Patienten mit IGA 0 (clear) oder 1 (almost clear) sowie einer Reduktion von  $\geq 2$  Punkten in der Woche 52
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ( $\geq 4$  Punkte) des Wochendurchschnitts des NRS bis Woche 16, ausgehend vom Ausgangswert

Die Ergebnisse der wichtigsten sekundären Endpunkte stimmen mit den Ergebnissen der primären Endpunkte überein. Die sekundären Endpunkte der Studie CHRONOS zeigen eine signifikant höhere Wirkung von 300 mg Dupilumab wöchentlich oder alle 2 Wochen in Kombination mit TCS bezüglich EASI, IGA und NRS auf, verglichen mit Placebo + TCS. Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des NRS um mindestens 4 Punkte in der Woche 16 betrug unter Dupilumab alle 2 Wochen, bzw. wöchentlich 59%, bzw. 51% ( $p < 0.001$ ), unter Placebo + TCS 20%. In der Woche 52 war der Anteil unter Dupilumab 51%, bzw. 39% und unter Placebo + TCS 13%. Einen IGA-Score von 0 oder 1 und eine Reduktion von mindestens 2 Punkten erreichten unter Dupilumab alle 2 Wochen, bzw. wöchentlich 36%, bzw. 40% der Patienten, unter Placebo + TCS 13%. Der Anteil an Patienten mit EASI-75 betrug unter den zwei Dupilumab Dosierungen 65%, bzw. 64%, unter Placebo + TCS 22%.

#### Sicherheitsrelevante Aspekte

Das Sicherheitsprofil war im Allgemeinen konsistent mit früheren Studien und es gab keine neuen Sicherheitssignale. Die Behandlung mit Dupilumab plus topische Kortikosteroide war nicht verbunden mit einem erhöhten Infektionsrisiko.

### **Studie 3 – OLE**

**Beck et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2020.**

#### Design

Laufende, Open-Label, Multizenter Studie an 2677 Patienten für bis zu 3 Jahre

## Ein- und Ausschlusskriterien

### Wichtige Einschlusskriterien

- Teilnahme an früheren Phase I – III Dupilumab Studien (inkl. Placebogruppe)
- Angemessener Abschluss der vorhergegangenen Studie

### Wichtige Ausschlusskriterien

- Unerwünschte Nebenwirkungen aufgrund von Dupilumab, welche zum Abbruch der Behandlung führten
- schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkung aufgrund von Dupilumab

## Intervention

Die Patienten wurden wie folgt behandelt:

- 300 mg Dupilumab 1 x wöchentlich.

Es gab kein Placebo-Arm. Die Ergebnisse wurden mit dem Placebo-Arm (Placebo + TCS) der CHRONOS-Studie verglichen. Rettungsmedikamente waren erlaubt, die Studienmedikation wurde jedoch während 5 Halbwertszeiten unterbrochen. Erlaubte Rettungsmedikamente waren systemische Kortikosteroide, nicht-steroidale systemische Immunsuppressiva (inkl. Phototherapie). Eine begleitende Therapie der AD mit TCS und TCI war erlaubt.

## Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt waren Inzidenz und Rate (Ereignisse pro Patientenjahr (PY)) von Nebenwirkungen, welche während der Therapie auftraten (Treatment-emergent AEs (TEAEs)). Die Resultate wurden mit den Resultaten der CHRONOS-Studie verglichen (Placebo-Arm).

Patienten des Dupilumab-Arms der OLE-Studie hatten vergleichbar viele behandlungsbedingte Nebenwirkungen wie die Patienten des Placebo-Armes der CHRONOS-Studie (Dauer 52 Wochen). Anteil an Patienten mit einem oder mehr Events war 84.6% (Dupilumab), bzw. 85.1% (Placebo, CHRONOS). Berechnet auf 100 PY war die Anzahl an Events unter Dupilumab 270.1 und unter Placebo 531.9.

## Sekundäre Endpunkte

Relevante sekundäre Endpunkte waren:

- Inzidenz und Rate von ernsthaften und schwerwiegenden TEAEs
- Anteil an Patienten mit IGA  $\leq 1$
- Anteil an Patienten mit Reduktion IGA von  $\geq 2$  bezüglich Ausgangswert (Parent Study)
- Anteil an Patienten mit EASI-75 (Parent Study)
- Veränderung des NRS gegenüber Ausgangswert (Parent Study)
- POEM Score<sup>4</sup>
- DLQI<sup>5</sup>

Die Raten an ernsthaften und schwerwiegenden TEAEs waren in der OLE-Studie und der CHRONOS-Studie vergleichbar. Es traten insgesamt 354 schwere TEAEs bei 256 Patienten auf. Die Wirksamkeit von Dupilumab blieb bis Woche 148 erhalten. Der Anteil an Patienten, welche die sekundären Endpunkte erreicht haben, blieb im Laufe der Studie relativ stabil. In Woche 148 wurden wenige Patienten untersucht, aufgrund einer vorübergehenden Entfernung aus der Beurteilung.

## Sicherheitsrelevante Aspekte

Die häufigsten TEAEs waren Nasopharyngitis, AD, Infektion der oberen Atemwege, Konjunktivitis, Kopfschmerzen, oraler Herpes und Reaktionen an der Injektionsstelle. Die expositionsbereinigte Inzidenzrate der Konjunktivitis betrug 11.96 nP/100 PY, vergleichbar mit dem in der CHRONOS-Studie beobachteten Placebo Arm (9.24 nP/100 PY) und etwa 50% niedriger als die, die in der 300 mg wöchentlichen Behandlungsgruppe von CHRONOS (23.37 nP/100 PY).

## **Studie 4 – LIBERTY AD SOLO-CONTINUE**

<sup>4</sup> Patient-Oriented Eczema Measure (Skala von 0 – 28 mit 0 – 2 = Clear or almost clear bis mit 25 – 28 = Very severe eczema. MCID mind. 6 Punkte.

<sup>5</sup> Dermatology Life Quality Index (Skala von 0 – 30 mit 0 – 1 = keinen Einfluss auf Lebensqualität bis mit 31 – 30 einen sehr starken Einfluss auf Lebensqualität)

**Worm et al., Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis A Randomized Clinical Trial, JAMA Dermatol. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3617**

Design

Randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, Phase III Studie an 422 Patienten über 36 Wochen (Verlängerung der SOLO-Studie, ab Woche 16)

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Patienten der SOLO-Studien, welche mit Dupilumab vorbehandelt sind und in der Woche 16 folgendes erreicht haben (und/oder):
  - Investigator's Global Assessment (IGA) Score von 0 oder 1
  - $\geq 75\%$  Verbesserung in den Eczema Area and Severity Index Scores (EASI-75)<sup>6</sup>

Intervention

Die Patienten wurden 2:1:1:1 wie folgt randomisiert:

- 300 mg Dupilumab s.c. wöchentlich oder alle 2 Wochen
- 300 mg Dupilumab s.c. alle 4 Wochen
- 300 mg Dupilumab s.c. alle 8 Wochen
- Placebo

Die Patienten mussten während der gesamten Studie mindestens zweimal täglich Feuchtigkeitscremes auftragen. Nach Ermessen des Prüfarztes konnten topische oder systemische Notfallmedikamente zur Kontrolle unerträglicher AD-Symptome eingesetzt werden. Patienten stellten den Gebrauch des Studienmedikaments ein, während der Einnahme von systemischen Notfallmedikamenten.

Primärer Endpunkt

Die Co-Primären Endpunkte der Studie waren:

- Veränderung im EASI Score in der Woche 36 relativ zum SOLO-CONTINUE Ausgangswert
- Anteil an Patienten in der Woche 36 welche EASI-75 vom SOLO-CONTINUE Ausgangswert beibehalten haben.

Eine Dosis Dupilumab wöchentlich oder alle 2 Wochen zeigte nahezu keine Verminderung der Wirksamkeit während der 36-wöchigen Laufzeit der SOLO-CONTINUE Studie. Der EASI-Wert (relativ zum Ausgangswert der SOLO-CONTINUE-Studie, bzw. relativ zum Endpunkt der SOLO-Studien) verschlechterte sich über 36 Wochen bei einer wöchentlichen oder 2-wöchentlichen Dosis von Dupilumab um -0.06%. Bei einer Dosis alle 4 oder 8 Wochen war die Verschlechterung im EASI-Wertes grösser als bei einer wöchentlichen oder 2-wöchentlichen Dosis (dosisabhängig). Demgegenüber hatten Patienten unter Placebo eine Verschlechterung des EASI-Wertes relativ zum SOLO-CONTINUE Ausgangswert um 21.7%. Alle Dupilumab-Dosierungen waren dem Placebo signifikant überlegen. Ebenfalls war der Anteil an Patienten, welchen einen EASI-75 Wert beibehielten unter Dupilumab, signifikant grösser als unter Placebo. Unter Dupilumab 300 mg wöchentlich oder alle 2 Wochen betrug der Anteil an Patienten mit EASI-75 76.1%, verglichen mit Placebo mit einem Anteil von 30.4%.

Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte der Studie waren:

- Anteil an Patienten, welche einen IGA-Score innerhalb von 1 Punkt des SOLO-CONTINUE Ausgangswert beibehielten
- Anteil an Patienten mit einem IGA-Score von 0 oder 1, welche einen Ausgangswert von 0 oder 1 hatten
- 3-Punkte oder grössere Verschlechterung des Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) über 36 Wochen unter den Patienten mit einem Ausgangswert von 7 oder kleiner
- Veränderung zum Ausgangswert in der Woche 36 in
  - Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)

<sup>6</sup> An EASI score is a tool used to measure the extent (area) and severity of atopic eczema (Eczema Area and Severity Index). EASI-75 bedeutet 75% oder grössere Verbesserung der EASI bezüglich Ausgangswert

- Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) LS mean (SE)

In den oben genannten sekundären Endpunkten war Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen oder wöchentlich der Placebogruppe signifikant überlegen. Die Wirkung von Dupilumab blieb erhalten. Der Anteil an Patienten mit einer IGA-Score Veränderung von 1 oder weniger betrug unter Placebo 28.6% und unter Dupilumab 70.6% ( $p < 0.001$ ). Einen IGA-Score von 0 oder 1 erreichten unter Placebo 14.3% und unter Dupilumab 54.0% ( $p < 0.001$ ). Eine Verschlechterung des NRS um 3 oder mehr Punkte erlebten unter Placebo 70.0% und unter Dupilumab 33.9% der Patienten. Ebenfalls war die Veränderung/Verschlechterung von POEM ( $p < 0.001$ ), DLQI ( $p < 0.001$ ) und HADS ( $p < 0.05$ ) unter Dupilumab signifikant kleiner als unter Placebo.

#### Sicherheitsrelevante Aspekte

Behandlungsbedingte unerwünschte Nebenwirkungen traten in 67 (81.7%) Placebo behandelten Patienten auf und in 118 (70.7%), bzw. in 63 – 84 (75.0%) Dupilumab behandelten Patienten auf.

Die Studie fand keine neuen Sicherheitssignale. Die Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Nebenwirkungen war mit Placebo höher als mit Dupilumab. Konsistent mit früheren Studien waren Hautinfektionen und AD-Exazerbationen mit Placebo häufiger als mit Dupilumab. Die Patienten, die weniger häufig Dupilumab erhielten, insbesondere alle 8 Wochen, hatten grössere Raten an Hautinfektionen, Schlaganfällen und benötigten öfter Rettungsmedikamenten als Patienten, die wöchentlich oder alle 2 Wochen behandelt wurden. Im Gegensatz zu frühere Studien war die Inzidenz für Konjunktivitis in allen Behandlungsgruppen gering ( $< 6\%$ ).

#### **Studie 5 – LIBERTY AD ADOL (Jugendliche)**

**Simpson et al., Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial, JAMA Dermatol., November 6, 2019.**

#### Design

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallel-Gruppen, Phase III Studie an 251 Patienten über 16-Wochen

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Wichtige Einschlusskriterien

- Alter:  $\geq 12$  Jahre und  $< 18$  Jahre
- moderate bis schwere AD<sup>7</sup> für mind. 1 Jahr
- IGA  $\geq 3$
- EASI  $\geq 16$
- NRS  $\geq 4$
- $\geq 10\%$  der Körperoberfläche betroffen
- Ungenügendes Ansprechen<sup>8</sup> auf topische Arzneimittel innerhalb der letzten 6 Monate

Wichtige Ausschlusskriterien

- Teilnahme an einer früheren Dupilumab-Studie
- Behandlung mit folgenden Arzneimitteln 4 Wochen bevor Baseline-Besuch
  - Immunsuppressiva/Immunomodulatoren (systemische Kortikosteroide, Ciclosporin, Mycophenolat, Interferon-gamma, JAK-Inhibitoren, Azathioprin, MTX, etc.)
  - Phototherapie
- Behandlung mit folgenden Biologika
  - Alle zytotoxischen Arzneimittel (z.B. Rituximab) innerhalb der letzten 6 Monate oder bis CD19+ Lymphozyten-Zahl wieder auf normalen Niveau (was auch immer länger ist)
  - Andere Biologika innerhalb 5 Halbwertszeiten oder 16 Wochen bevor Baseline-Besuch
- Körpergewicht  $< 30$  kg

<sup>7</sup> Schweregrad definiert über die American Academy of Dermatology Kriterien

<sup>8</sup> Ungenügendes Ansprechen: Scheitern der Einleitung oder Erhalt einer Remission oder Zustand niedriger Krankheitsaktivität (IGA 0 – 2) trotz täglicher Behandlung mit topischen Kortikosteroiden (mittel-hoch potent) oder Calcineurininhibitoren

- Bekannte oder vermutete Immunschwäche (inkl. HIV)

### Intervention

Die Patienten wurden 1:1:1 randomisiert:

- Dupilumab alle 2 Wochen
  - Körpergewicht < 60 kg: Anfangsdosis 400 mg, Erhaltungsdosis 200 mg
  - Körpergewicht > 60 kg: Anfangsdosis 600 mg, Erhaltungsdosis 300 mg
- Dupilumab alle 4 Wochen
  - Unabhängig vom Körpergewicht: Anfangsdosis 600 mg, Erhaltungsdosis 300 mg
- Placebo

Die Patienten mussten während der gesamten Studie zwei oder mehrmals täglich Feuchtigkeitscremes auftragen. Nach Ermessen des Prüfarztes konnten systemische nicht-steroidale Immunsuppressiva, systemische/topische Kortikosteroide, topische Calcineurin-Inhibitoren und topisches Crisaborol (Phosphodiesterase-4-Inhibitor) als Rettungsbehandlung bei Patienten mit unerträglichen AD-Symptomen eingesetzt werden.

### Primärer Endpunkt

Co-primären Endpunkte

- Anteil an Patienten mit IGA Score  $\leq 1$  und einer Verbesserung um mindestens 2 Punkte vom Ausgangswert in der Woche 16
- Anteil an Patienten mit EASI-75 in der Woche 16

In der Woche 16 erreichte ein signifikant grösserer Anteil der Patienten unter Dupilumab einen IGA-Score von  $\leq 1$  und einen EASI-75 im Vergleich zu Placebo. Eine Dosis alle 2 Wochen führte zu einer stärkeren Verbesserung verglichen zu einer Dosis alle 4 Wochen (nicht signifikant). Der Anteil an Patienten mit einem IGA Score von 1 und kleiner betrug unter Placebo 2.4% und unter Dupilumab 200 mg / 300 mg alle 2 Wochen 24.4% ( $p < 0.001$ ). Der Anteil an Patienten mit EASI-75 war unter Placebo 8.2% und unter Dupilumab 200 mg / 300 mg alle 2 Wochen 41.5% ( $p < 0.001$ ).

### Sekundäre Endpunkte

Relevante sekundäre Endpunkte

- Veränderung im EASI-Score
- Veränderung im NRS
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung von 4 oder mehr Punkten im NRS
- Veränderung im Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)<sup>9</sup>
- HADS-Score<sup>10</sup>
- Effekt auf Asthmakontrolle (Juniper Asthma Control Questionnaire)

DUPIXENT verbesserte den EASI-Score, NRS-Score und die Quality of Life (CDLQI) signifikant gegenüber dem Placebo. Es konnten keine signifikanten Vorteile bezüglich HADS-Score und Asthma-Score aufgezeigt werden. Die prozentuale Veränderung im EASI-Score, relativ zum Ausgangswert, betrug in Woche 16 unter Placebo -23.6%, unter Dupilumab alle 4, bzw. alle 2 Wochen -64.8% ( $p < 0.001$ ), bzw. -65.9% ( $p < 0.001$ ). Die Veränderung im NRS bezüglich Ausgangswert betrug -19.0% unter Placebo und -45.5% ( $p < 0.001$ ), bzw. -47.9% ( $p < 0.001$ ) unter Dupilumab alle 4, bzw. alle 2 Wochen. Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung von 4 oder mehr Punkten im NRS bezüglich Ausgangswert betrug unter Placebo 4.8% und unter Dupilumab alle 4, bzw. alle 2 Wochen 26.5% ( $p < 0.001$ ), bzw. 36.6% ( $p < 0.001$ ). Die Veränderung im CDLQI-Score war unter Dupilumab signifikant ( $p > 0.001$ ) grösser als unter Placebo (-5.1 vs. -8.8, bzw. -8.5).

### Sicherheitsrelevante Aspekte

<sup>9</sup> Skala von 0 – 30. Höhere Punkte bedeuten grösseren Einfluss auf die QoL. MCID mind. 6 - 8 Punkte

<sup>10</sup> Hospital Anxiety and Depression Scale. Misst patientenberichtete Symptome von Ängsten und Depressionen auf einer Skala von 0 bis 42. Höhere Punkte bedeuten grössere Belastung durch Ängste und Depressionen. MCID **nicht** definiert.



Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, welche während der Behandlung auftraten, war über die Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Inzidenz an Konjunktivitis war in der Dupilumab-Gruppe höher als in der Placebogruppe. Ebenfalls traten Reaktionen an der Injektionsstelle häufiger unter Dupilumab auf (dosisabhängige Zunahme). Keine der aufgetretenen Ereignisse war ernst oder schwerwiegend und führte zum Abbruch der Behandlung.

### **Studie 6 – LIBERTY AD PED-OLE (Jugendliche)**

**Cork et al., Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension, Br J Dermatol 2020; 182:12–13.**

#### Design

Einarmige, Multizenter, open-label, Phase IIa Studie mit einer Phase III open-label Extension (OLE)

Phase IIa: 78 Patienten, davon 40 Jugendliche

Phase III: 36 Patienten

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Wichtige Einschlusskriterien

- Vorhergegangene Teilnahme an einer Dupilumab-Studie
- Alter:  $\geq 6$  Jahre und  $< 18$  Jahre
- AD für mind. 1 Jahr
- IGA 3 – 4
- $\geq 10\%$  der Körperoberfläche betroffen
- ungenügendes Ansprechen auf topische Arzneimittel

Wichtige Ausschlusskriterien

- Patienten mit schweren unerwünschten Ereignis aufgrund von Dupilumab
- Patienten mit einem ernsthaften unerwünschten Ereignis aufgrund von Dupilumab, welches zum Abbruch der Teilnahme an der Studie geführt hat.

In dieser Auswertung wurden nur Patienten berücksichtigt, welche an der Phase IIa Studie teilgenommen haben und ebenfalls in der Phase III OLE Studie eingeschlossen waren.

#### Intervention

Intervention Phase IIa Studie

- Part A: Bis Woche 8: Einmaldosis von 2 mg/kg oder 4 mg/kg Dupilumab s.c. am Tag 1
- Part B: Ab Woche 8: 1 x wöchentlich 2 mg/kg oder 4 mg/kg Dupilumab s.c. für 4 Wochen

Intervention Phase III Studie

- 1 x 1 x wöchentlich 2 mg/kg oder 4 mg/kg Dupilumab s.c. (max. 300 mg/Dosis)

Nach Ermessen des Prüfarztes konnten zur Kontrolle von AD-Symptomen Rettungstherapien eingesetzt werden.

#### Primärer Endpunkt

Inzidenz (%) und Rate (Events pro Jahr) von unerwünschten Ereignissen, welche während der Therapie auftraten (TEAE). Zusätzlich wurden Daten zur Pharmakokinetik erhoben, welche hier nicht besprochen werden. Die Anzahl an TEAE war in beiden Dosierungen vergleichbar (OLE-Studie).

Gemäss den Autoren der Studie sind die Resultate jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. Aufgrund der kleinen Studienpopulation, der fehlenden Randomisierung der Dupilumab-Arme und der fehlenden Verblindung. Ausserdem war die Verwendung von Kortikosteroiden zwar erlaubt, aber nicht randomisiert. Zudem weicht das Dosierungsregime (2 mg/kg pro Woche) von der üblichen Dosierung der Erwachsenen ab (1 Dosis alle 2 Wochen) und kann nicht 1:1 verglichen werden. Gemäss einer Poster Präsentation<sup>11</sup> vom April 2020 an der Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Conference 2020 in Chicago gibt es bereits Sicherheitsdaten an 299 Patienten über 52 Wochen. Die Resultate nach 52 Wochen waren vergleichbar mit den Resultaten nach 16 Wochen. Gem. dem Poster erreichten etwa 35% der Patienten die Woche 52.

<sup>11</sup> Blauvelt et al., Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Atopic Dermatitis: Results From an Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE), Revolutionizing Atopic Dermatitis Conference 2020 in Chicago

## Sekundäre Endpunkte

### Wichtige sekundäre Endpunkte

- Anteil an Patienten mit IGA  $\leq$  1
- Anteil Patienten mit EASI-75
- Prozentuale Änderung des EASI-Scores

Beide Dosierungen Dupilumab (4 mg/kg und 2 mg/kg) hatten eine vergleichbare Wirkung. Der Anteil an Patienten nach 52 Wochen mit einem IGA-Score  $\leq$  1 unter Dupilumab 2 mg/kg, bzw. 4 mg/kg betrug 38%, bzw. 44%. Einen EASI-75 erreichten nach 52 Wochen unter Dupilumab 2 mg/kg 88% und unter Dupilumab 4 mg/kg 78%. Die prozentuale Änderung im EASI unter Dupilumab 2 mg/kg, bzw. 4 mg/kg betrug nach 52 Wochen  $-85\% \pm 12\%$ , bzw.  $-84\% \pm 20\%$ .

### Sicherheitsrelevante Aspekte

Es wurden keine neuen Sicherheitssignale bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD gefunden. Das Sicherheitsprofil ist vergleichbar mit dem Profil von Dupilumab bei erwachsenen Patienten.

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

#### Sicherheit / Verträglichkeit bei erwachsenen Patienten

Studie 1 – SOLO-1 und SOLO-2: Sicherheit und Verträglichkeit von Dupilumab und Placebo war vergleichbar.

Studie 2 – LIBERTY AD CHRONOS: Dupilumab + TCS war nicht mit erhöhtem allgemeinen Infektionsrisiko verbunden.

Studie 3 – OLE: Die Rate an Konjunktivitis unter Dupilumab war vergleichbar mit der Rate im Placebo-Arm der CHRONOS-Studie.

Studie 4 – LIBERTY AD SOLO-CONTINUE: Behandlungsbedingte unerwünschte Nebenwirkungen traten in der Dupilumab- und der Placebo-Gruppe etwa gleich häufig auf. Die Inzidenz für Konjunktivitis war in allen Behandlungsgruppen gering (6%).

#### Sicherheit / Verträglichkeit bei Jugendlichen < 18 J

Studie 5 – LIBERTY AD ADOL: Die Inzidenz von behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse war über die Behandlungsgruppen vergleichbar.

Studie 6 – LIBERTY AD PED-OLE: Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen war vergleichbar mit dem Profil von Dupilumab bei erwachsenen Patienten

#### Häufigste (relevante) Nebenwirkungen gem. Fachinformation

Konjunktivitis, Augenjucken, Blepharitis Herpes labialis, Eosinophilie (< 2%), Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle (9.6%), ADA-Reaktionen länger als 12 Wochen bei 3% der Placebogruppe und 2% der DUPIXENT-Gruppe. 1% der Studienteilnehmer unter TCS + DUPIXENT wiesen neutralisierende Antikörper auf.

## Medizinische Leitlinien

### Leitlinie (S2k) Neurodermitis Aktualisierung Systemtherapie Version 2020<sup>12</sup>

Therapieempfehlung: „Der Einsatz von Dupilumab kann zur Therapie der chronischen, moderaten bis schweren Neurodermitis von Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen, **die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden können**, empfohlen werden (starker Konsens). [...] Bei manifesten ekzematösen Läsionen wird die Therapie mit Dupilumab in Kombination mit einer topischen antientzündlichen Behandlung empfohlen (starker Konsens).“

Gemäss der SK2-Leitlinie wird der Einsatz von Dupilumab erst ab Stufe 4 der AD empfohlen: Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme oder Ekzeme, die mit topischen Massnahmen alleine nicht ausreichend behandelbar sind: Erforderliche Massnahmen der vorherigen Stufen + systemische immunmodulierende Therapie (Dupilumab, Ciclosporin, ggf. off label Therapeutika).

### UpToDate: Treatment of atopic dermatitis (eczema)<sup>13</sup>

Erhaltungstherapie: In der Erhaltungstherapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit mittlerer-schwerere atopischer Dermatitis wird eine Dauertherapie mit topischen Kortikosteroiden und/oder Calcineurin-inhibitoren empfohlen. Bei ungenügender Kontrolle der AD unter diesen topischen Arzneimitteln wird eine Behandlung mit Phototherapie, Dupilumab oder systemischen Immunsuppressiva empfohlen. Zu Dupilumab äussert sich die Leitlinie wie folgt: *We suggest dupilumab, rather than conventional immunosuppressant agents, for patients with moderate to severe disease unresponsive to topical therapy alone for whom phototherapy is not feasible or acceptable. Dupilumab is also an option for patients who are not candidates for or failed previous treatment with conventional immunosuppressive agents, [...]. Compared with conventional immunosuppressive agents, dupilumab has a favorable safety profile and may be used for long-term treatment of atopic dermatitis. However, cost may be a major consideration with dupilumab. [...] Studies of dupilumab in children and adolescents with atopic dermatitis are limited.*

### UpToDate: Management of severe atopic dermatitis (eczema) in children

Erhaltungstherapie: Topische Therapie mit mittel-potenten, topischen Kortikosteroid und/oder topischen Calcineurininhibitor (Tacrolimus 0.03% oder Pimecrolimus 1%) und/oder topische Crisaborole.

Zweitlinien-Therapien: Phototherapie, Dupilumab, Ciclosporine, MTX

Dupilumab bei Kindern: Bei Kindern über 6 Jahren, mit refraktärer AD, für die Phototherapie nicht zugänglich ist, wird eine Dupilumab-Therapie anstelle anderer systemischer immunsuppressiver Therapien empfohlen. Die Verwendung von systemischen Kortikosteroiden wird nicht empfohlen. Systemisches Ciclosporin wird erst nach Phototherapie und Dupilumab empfohlen.

### Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I + II<sup>14</sup>

Behandlungsempfehlungen für atopische Dermatitis bei Erwachsenen:

Dupilumab wird erst ab Stufe 4 (schwer: SCORAD > 50 / oder persistente Ekzeme) empfohlen. Gleichwertige Therapien sind: Ciclosporin, orale Kortikosteroide (kurzzeitig), MTX, Azathioprin, Mycophenolat, PUVA und Alitretinoin. Recommendations (for Dupilumab): *Dupilumab is recommended as a disease-modifying drug for patients with moderate-to-severe AE, in whom topical treatment is not sufficient and other systemic treatment is not advisable. (1, a) Dupilumab should be combined with daily emollients and may be combined with topical anti-inflammatory drugs as needed. (2, b)*

<sup>12</sup> Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0] AWMF-Registernummer: 013-027

<sup>13</sup> Treatment of atopic dermatitis (eczema), William et al., Literature review current through: Aug 2020. | This topic last updated: May 18, 2020, UpToDate

<sup>14</sup> Wollenberg et al, Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I + II, JEADV 2018, 32, 657–682 + JEADV 2018, 32, 850–878

## Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es wurden keine aktiv-kontrollierten Studien durchgeführt. Die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln, insbesondere systemischen Therapien, kann nicht direkt beurteilt werden.

Ein systematisches Review<sup>15</sup> von Roekevisch et al., fand unter oralem Ciclosporin eine klinische Verbesserung um 53 – 95% der Schwere der atopischen Dermatitis (mittels verschiedener Beurteilungsskalen) nach einer Kurzzeitbehandlung von 10 Tage bis 8 Wochen. Die Studien waren jedoch zumindest teilweise mit methodischen Mängeln behaftet. Zum Vergleich: Unter Dupilumab erreichten zwischen 36% und 69% einen primären Endpunkt nach 16 Wochen (SOLO 1 und 2 sowie CHRONOS).

### Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis<sup>16</sup>

In dieser Metaanalyse wurden 24 Publikationen berücksichtigt an 3303 AD Patienten. Vergleichende Daten mit anderen Arzneimittel sind nicht vorhanden. Bezüglich der Wirksamkeit von Dupilumab fanden die Autoren folgende Resultate:

#### *Durchschnittliche, gewichtete Reduktion in EASI*

Die gewichtete mittlere Reduktion des EASI betrug 54.1% (95% CI 41.1 – 67.0) nach 4 Wochen (4 Studien, 303 Patienten) und 71.9% (95% CI 66.2 – 77.6) nach 12 Wochen (4 Studien, 364 Patienten). Eine Studie mit 82 Patienten fand eine mediane Reduktion des EASI von 71% nach 12 Wochen. Die gewichtete mittlere Reduktion des EASI betrug 69.6% (95% CI 60.0 – 79.2) nach 16 Wochen (4 Studien, 357 Patienten), 79% nach 24 Wochen (eine Studie, 70 Patienten) und 95.5% nach 52 Wochen (eine Studie, 17 Patienten).

#### *EASI-75*

Sieben Studien mit 564 AD-Patienten präsentierten Daten zum Anteil der Patienten, die EASI-75 erreichten. Der gepoolte Anteil betrug 33.6% (95% CI 17.2 – 52.4) von 281 Patienten nach 4 Wochen (3 Studien), 59.0% (95% CI 48.2-69.4) von 434 Patienten nach 12 Wochen (5 Studien), 59,8% (95% CI 53.9 – 65.7) von 262 Patienten nach 16 Wochen (3 Studien), 88.9% von 10 Patienten nach 20 – 28 Wochen (eine Studie) und 100% von 17 Patienten nach 52 Wochen (eine Studie).

#### *IGA-Score von 0 oder 1*

Drei Studien mit 270 AD-Patienten präsentierten Daten zum Anteil der Patienten, die IGA ≤ 1 erreichten. IGA ≤ 1 wurde von 61% von 19 Patienten nach 16 Wochen (eine Studie) und von 32% von 187 Patienten nach einer nicht definierten Behandlungsdauer (eine Studie) erreicht. Eine Studie gruppierte AD-Patienten nach dem Status der allergischen Kontaktdermatitis (ACD) und stellten fest, dass jeweils 48% von 33 AD-Patienten mit unverdächtigter ACD, 57% von 17 AD-Patienten mit bestätigter ACD und 73% von 14 AD-Patienten mit Verdacht auf ACD nach einer unbestimmten Behandlungszeit IGA ≤ 1 erreichten.

#### *Schlussfolgerungen*

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Dupilumab-Behandlung bei AD-Patienten stimmte insgesamt mit den Ergebnissen der klinischen Studien überein.

## Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

### NA Erwachsene

Signifikant mehr Patienten unter Dupilumab erreichten die wichtigsten Endpunkte (IGA 0/1 und EASI-75) der Studien. Daneben erfolgte auch eine Juckreizminderung. Der Erhalt der Wirkung konnte in der OLE-Studie an 374 Patienten bis Woche 148 und in der CONTINUE-Studie an 422 Patienten bis Woche 16 + 36 aufgezeigt werden. Es fehlen weiterhin Vergleichsstudien, was die Einordnung der gezeigten Effekte erschwert. Es liegt ein indirekter Vergleich von Dupilumab und Ciclosporin vor von Ariens et al.<sup>17</sup>. Der Vergleich wurde mithilfe der Endpunkte EASI-75 und EASI-50 der CHRONOS Studie

<sup>15</sup> Roekevisch E et al., Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. J Allergy Clin Immunol 2014;133(2): 429-38)

<sup>16</sup> Halling et al., Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis, Journal of the American Academy of Dermatology (Pre-Proof, accepted 09 August 2020)

<sup>17</sup> Ariens et al., Dupilumab Versus Cyclosporine for the Treatment of Moderate to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: Indirect Comparison Using the Eczema Area and Severity Index, Acta Derm Venereol 2019; 99: 851–857.

durchgeführt. Die Autoren kommen zu folgender Schlussfolgerung: „*In conclusion, despite the several inherent limitations of an indirect comparison, our findings suggest that dupilumab has greater relative efficacy than cyclosporine in the treatment of moderate-to-severe AD in adult patients, as captured using a well-validated outcome measure, improvement in EASI score.*“ DUPIXENT wurde per Februar 2020 befristet in die SL aufgenommen. Die Befristung wurde dadurch begründet, dass die publizierten Daten der Phase-III-Verlängerungsstudie (SOLO-CONTINUE) und die Daten der offenen Verlängerungsstudie (MAINTAIN OLE) noch ausstanden. Die Daten der CONTINUE Studie (16 + 36 Wochen) sowie Daten der OLE-Studie bis Woche 148 wurden in diesem Gesuch nachgereicht. Die Sicherheit und Wirksamkeit bis Woche 52, bzw. Woche 152 konnte mit den zwei Studien aufgezeigt werden. Bezüglich der nachgereichten Studien muss jedoch berücksichtigt werden, dass in der OLE-Studie primär Patienten<sup>18</sup> miteingeschlossen waren, welche bereits mit Dupilumab behandelt worden sind und keine ernsthaften Nebenwirkungen aufgezeigt haben. Somit besteht die OLE-Studienpopulation zum grössten Teil aus Patienten, die Dupilumab bereits gut vertragen haben. Eine ähnliche Limitierung besteht auch für die CONTINUE-Studie. Dort wurden nur Patienten eingeschlossen, welche bereits einen IGA-Score  $\leq 1$  und EASI-75 nach 16 Wochen erreicht hatten. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Dupilumab überschätzt wird.

#### GÄL Jugendliche

In der LIBERTY AD ADOL Studie an 257 Patienten (12 – 17 Jahre) erreichten signifikant mehr Patienten die primären Endpunkte IGA  $\leq 1$  (Dupilumab 24.4% vs. Placebo 2.4%) und EASI-75 (Dupilumab 41.5% vs. 8.2%) nach 16 Wochen. Die Sicherheit von Dupilumab gegenüber Placebo war vergleichbar. In der PED-OLE-Studie an 78 (Phase IIa), bzw. an 36 Patienten (6 – 17 Jahre) (Phase III) wurde die Wirkung von Dupilumab bezüglich EASI-17 und IGA  $\leq 1$  von Woche 16 bis Woche 52 erhalten. Gemäss den Autoren ist das Sicherheitsprofil von Dupilumab vergleichbar in Jugendlichen und Erwachsenen. Ein Vergleich mit Placebo liegt nicht vor. Die LIBERTY AD ADOL Studie ist abgeschlossen, die LIBERTY AD PED-OLE Studie ist noch nicht abgeschlossen. Wie bei der befristeten Aufnahme von Dupilumab für Erwachsene AD-Patienten liegen nur wenige Daten an einer stark begrenzten Anzahl an jugendlichen Patienten vor.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

##### Erwachsene

Für DUPIXENT wird eine Packungsgrösse mit 2 Fertigspritzen zu 300 mg angeboten (mit und ohne Nadelschutz). Nach einer initialen Ladedosis von 600 mg werden alle zwei Wochen 300 mg DUPIXENT s.c. injiziert. Eine Packung deckt damit eine Behandlungsdauer (Erhaltungstherapie) von 28 Tagen ab.

##### Jugendliche

Für DUPIXENT wird eine Packungsgrösse mit 2 Fertigspritzen zu 200 und 300 mg angeboten (mit und ohne Nadelschutz). Die Dosierung bei Jugendlichen richtet sich nach Körpergewicht:

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosis (jede zweite Woche)
< 60 kg KG	400 mg (2 x 200 mg)	200 mg
$\geq 60$ kg KG	600 mg (2 x 300 mg)	300 mg

Nach der initialen Ladedosis von 400 mg, bzw. 600 mg werden alle zwei Wochen 200, bzw. 300 mg DUPIXENT s.c. injiziert. Eine Packung deckt damit eine Behandlungsdauer (Erhaltungstherapie) von 28 Tage ab. Mit Verwurf ist bei einer Dosierung gemäss Fachinformation nicht zu rechnen.

<sup>18</sup> Es konnten auch Patienten aus den Placebo-Gruppen miteingeschlossen werden.

## **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

EMA (EMA/414096/2019 EMEA/H/C/004390 und EMA/512262/2017)

Die EMA hat DUPIXENT zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zugelassen. DUPIXENT wurde ebenfalls zur Behandlung schweren Asthmas bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen (siehe zusätzliches GÄL-Gesuch von DUPIXENT bzgl. Asthma). Die EMA kommt bezüglich Benefit/Risk (bei Erwachsenen) zu folgender Schlussfolgerung: *„Efficacy of dupilumab in the treatment of AD has been demonstrated and the safety profile has been found to be favourable. The risks of dupilumab have been found to be low and manageable and a reduction in illness severity and exacerbations is considered to exceed them. The B/R in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis is positive.“* Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) hat bemängelt, dass in keiner der pivotalen Studien ein aktiver Komparator (z.B. Ciclosporin) verwendet wurde. Die EMA hat DUPIXENT zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, zugelassen.

FDA (761055Orig1s000 SUMMARY REVIEW)

In den USA ist DUPIXENT zur Behandlung von Patienten ab 6 Jahren zugelassen mit moderater bis schwerer AD, welche mit einer topischen Therapie nicht genügend kontrolliert ist. Zusätzlich ist DUPIXENT zur Behandlung von eosinophilem Asthma und Rhinosinusitis zugelassen. Gemäss der FDA ist das Sicherheitsprofil von Dupilumab ausreichend charakterisiert. Das Review ist vom März 2017 und behandelt nur das Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

## **Beurteilung ausländischer Institute**

IQWiG – Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Addendum zum Auftrag A19-75, Stand 30.01.2020

*„In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des Altersstratums  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der Studie CHRONOS für die Zielpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Dieser negative Effekt stellt die positiven Effekte von Dupilumab nicht infrage. Die Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie führten in der Dossierbewertung A17-63 [10] zu einer Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar; die Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar wird für das relevante Altersstratum in der vorliegenden Bewertung beibehalten. Zusammenfassend ergibt sich für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“*

IQWiG – Baricitinib (atopische Dermatitis) – Dossierbewertung A20-95, Stand 11.02.2021

Bei Patienten mit atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, erachtet IQWiG Dupilumab als zweckmässige Vergleichstherapie für Baricitinib. Ein Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber Dupilumab ist nicht belegt.

NICE – Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis Technology appraisal guidance, Published: 1 August 2018

Recommendations:

*„1.1 Dupilumab is recommended as an option for treating moderate to severe atopic dermatitis in adults, only if:*

- the disease has not responded to at least 1 other systemic therapy, such as ciclosporin, methotrexate, azathioprine and mycophenolate mofetil, or these are contraindicated or not tolerated*
- [...]*

*1.2 Stop dupilumab at 16 weeks if the atopic dermatitis has not responded adequately. An adequate response is:*

- at least a 50% reduction in the Eczema Area and Severity Index score (EASI 50) from when treatment started and*

- *at least a 4-point reduction in the Dermatology Life Quality Index (DLQI) from when treatment started.*“

Eine Guideline für Dupixent für Jugendliche mit AD wurde nicht gefunden.

#### NCPE Ireland – Dupilumab (Dupixent®) HTA ID: 19056

- Indikation: *„Dupilumab is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy.“*
- Rapid Review outcome: *„ A HTA is not recommended. The NCPE recommends that dupilumab not be considered for reimbursement at the submitted price\*.“*

#### HAS – DUPIXENT, Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 03 juin 2020

*„ La Commission considère que le service médical rendu par la spécialité DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli (dupilumab) est important dans l'indication « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique » et aux posologies de l'AMM. La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique » et aux posologies de l'AMM“*

#### Österreich – Warenverzeichnis

In Österreich wird Dupilumab unter den folgenden Bedingungen vergütet: *„Bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht < 60 kg mit schwerer atopischer Dermatitis mit persistierendem Ekzem nach Ausschöpfung intensivierter Lokalthherapie und Versagen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation immunmodulierender systemischer Therapie (ausgenommen Corticoide). Erstverordnung, Dokumentation und Kontrolle alle 6 Monate durch ein dermatologisches Zentrum oder durch FachärztInnen für Dermatologie mit ausgewiesener Expertise in der Behandlung der atopischen Dermatitis. Die Therapie ist nur fortzuführen, wenn innerhalb der ersten 6 Monate eine Verbesserung des IGA (Investigator Global Assessment) um mindestens 2 Punkte erzielt werden kann. Dupilumab eignet sich für eine chef(kontroll)ärztliche Langzeitbewilligung für 6 Monate (L6).“*

#### **Medizinischer Bedarf**

In der Schweiz sind orales Ciclosporin ab 16 Jahren, topische Calcineurininhibitoren und orale Glukokortikoide zur Behandlung schwerer Formen der atopischen Dermatitis zugelassen. Orales Ciclosporin soll dabei erst bei Nichtansprechen auf konventionelle Therapien eingesetzt werden und wird auch nur in diesen Fällen vergütet. Orale Kortikosteroide werden nicht für eine Langzeitanwendung empfohlen. Methotrexat, Azathioprin und MMF sind in der Schweiz nicht in der Indikation atopische Dermatitis zugelassen. Mit der Phototherapie steht eine weitere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, welche bei mittelschwerer atopischer Dermatitis angezeigt ist. Der Einsatz der bestehenden systemischen Therapieoptionen wird teilweise durch ein ungünstiges Nutzen-Risikoprofil und Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung limitiert. Für Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis sind zurzeit keine systemischen Arzneimittel zugelassen. In den Leitlinien wird i.d.R. für mittelschwere AD keine systemische Therapie empfohlen. Es besteht ein medizinischer Bedarf an Arzneimittel zur Behandlung schwerer Fälle atopischer Dermatitis, welche trotz intensiver Behandlung konventioneller Immunosuppressiva ungenügend angesprochen haben und auch bei längerfristigen Anwendung ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil aufweisen.

#### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Der Platz des Arzneimittels in der Therapie für die zur Vergütung beantragten Indikationen ist geklärt. Ein medizinischer Bedarf in der Schweiz ist vorhanden. Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden. Die neu beantragte Dosisstärke (Inj Lös, 200 mg/1.14ml, 2 Fertspr Safe-Sys), unter Berücksichtigung der Dosierung gemäss Fachinformation, wird für die Behandlung der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 60 kg als zweckmässig erachtet. Die Dosisstärke kann zusätzlich in die Spezialitätenliste aufgenommen werden.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*„Die Therapie bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

##### **Atopische Dermatitis - Erwachsene**

*Dupilumab wird in einer Anfangsdosis von 600 mg als subkutane Injektion (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von einer Dosis von 300 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen zur Behandlung erwachsener Patienten (ab dem 18. Lebensjahr) mit schwerer atopischer Dermatitis (IGA 4 [auf IGA Skala von 0-4] oder SCORAD >50 oder EASI  $\geq$  21.1 ) vergütet, sofern die Patienten auf eine intensivierete Lokalbehandlung mit verschreibungspflichtigen topischen Therapien (topische Kortikoide und/oder Calcineurininhibitoren) und Phototherapie (sofern verfügbar und angezeigt) und auf eine systemische Behandlung mit einem konventionellen Immunsuppressivum (ausgenommen systemische Kortikoide) während mindestens einem Monat unzureichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder aufgrund von klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten.*

*Dupilumab wird nicht in Kombination mit anderen systemischen Arzneimitteln zur Behandlung der atopischen Dermatitis vergütet.*

*Falls nach 16 Wochen Behandlung mit Dupilumab kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, d.h. keine IGA Reduktion um  $\geq$  2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert oder keine  $\geq$ 50% Verbesserung des EASI-Score (EASI 50) gegenüber dem Ausgangswert oder keine  $\geq$ 50% Verbesserung des SCORAD-Score (SCORAD 50) gegenüber dem Ausgangswert, ist die Behandlung abzubrechen.*

*Nach 52 Wochen ununterbrochener Therapie der atopischen Dermatitis mit Dupilumab ist eine erneute Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes einzuholen.*

*Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis darf ausschliesslich durch einen Facharzt für Dermatologie und Venerologie oder Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie erfolgen.*

##### **Atopische Dermatitis - Jugendliche Patienten**

*Dupilumab wird bei Jugendlichen (12 – 17 Jahre) für Patienten mit einem Körpergewicht über 60 kg in einer Anfangsdosis von 600 mg als subkutane Injektion (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von einer Dosis von 300 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen und für Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg in einer Anfangsdosis von 400 mg als subkutane Injektion (zwei Injektionen zu je 200 mg), gefolgt von einer Dosis von 200 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen mit schwerer atopischer Dermatitis (IGA 4 [auf IGA Skala von 0-4] oder SCORAD >50 oder EASI  $\geq$  21.1 ) vergütet, sofern die Patienten auf eine intensivierete Lokalbehandlung mit verschreibungspflichtigen topischen Therapien (topische Kortikoide und/oder Calcineurininhibitoren) und Phototherapie (sofern verfügbar und angezeigt) und ab 16 Jahren auf eine systemische Behandlung mit einem konventionellen Immunsuppressivum (ausgenommen systemische Kortikoide) während mindestens einem Monat unzureichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder aufgrund von klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten.*

*Dupilumab wird nicht in Kombination mit anderen systemischen Arzneimitteln zur Behandlung der atopischen Dermatitis vergütet.*



*Falls nach 16 Wochen Behandlung mit Dupilumab kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, d.h. keine IGA Reduktion um  $\geq 2$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert oder keine  $\geq 50\%$  Verbesserung des EASI-Score (EASI 50) gegenüber dem Ausgangswert oder keine  $\geq 50\%$  Verbesserung des SCORAD-Score (SCORAD 50) gegenüber dem Ausgangswert, ist die Behandlung abzubrechen.*

*Nach 52 Wochen ununterbrochener Therapie der atopischen Dermatitis mit Dupilumab ist eine erneute Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes einzuholen.“*

*Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis darf ausschliesslich durch einen Facharzt für Dermatologie und Venerologie oder Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie erfolgen.*

*Befristete Limitation bis 31.07.2023*

### **Asthma**

*Als Zusatztherapie mit einer Anfangsdosierung von maximal 600 mg, bzw. 400 mg Dupilumab als subkutane Injektion und anschliessend einer Erhaltungsdosierung von 300 mg, bzw. 200 mg alle 2 Wochen, bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Typ 2 Asthma, gekennzeichnet durch folgende Kriterien:*

- Mindestens 4 klinisch relevante Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten trotz maximal möglichen Dosierungen auf GINA-Stufe 4 (hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus zusätzlicher Controller), die eine intermittierende Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden benötigten UND*
- eine Eosinophilenzahl im Blut von  $\geq 0.3$  G/L oder*
- einer Eosinophilenzahl im Blut von  $\geq 0.15$  G/L und bei Patienten  $>16$  Jahren einen FeNO-Wert von  $\geq 50$  ppb bzw. bei jugendlichen Patienten (12 – 16 Jahre) einen FeNO-Wert von  $\geq 35$  ppb.*

**ODER**

- Mindestens 2 klinisch relevanten Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten bei Patienten/ -Innen, die nur aufgrund einer Erhaltungstherapie für mindestens 6 Monate in den letzten 12 Monaten mit systemischen Kortikosteroiden (GINA-Stufe 5) eine Krankheitskontrolle erreichen UND*
- eine Eosinophilenzahl im Blut von  $\geq 0.3$  G/L bevor eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden begonnen worden war oder*
- bei Patienten  $>16$  Jahren einen FeNO-Wert von  $\geq 50$  ppb bzw. bei jugendlichen Patienten (12 – 16 Jahre) einen FeNO-Wert von  $\geq 35$  ppb bevor eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden begonnen worden war.*

*Spätestens nach 24 Wochen und anschliessend jährlich ist der Therapieerfolg durch einen Facharzt der Pneumologie, Allergologie oder Immunologie zu überprüfen.*

*Die Fortsetzung der Therapie nach dieser Überprüfung bedarf einer weiteren Kostengutsprache bei bestätigtem Therapieerfolg. Ein Therapieerfolg entspricht:*

- bei Behandlung auf Gina-Stufe-4: eine Reduktion von mindestens 50 % der Exazerbationen im Vergleich zu Therapiebeginn und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate*

**ODER**

- bei Behandlung auf Gina-Stufe-5 mit systemischen Kortikosteroiden: Reduktion der Exazerbationsrate bei maximal gleichbleibender oder reduzierter Dosis der oralen Steroide und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate bei stabiler Dosis der oralen Steroide ODER*

*Senkung der oralen Steroiddosis bei maximal gleichbleibender Exazerbationsrate auf 50% der Ausgangs Prednison-Äquivalente und im Folgenden gleichbleibender oder weiter reduzierter Steroiddosis bei maximal gleichbleibender Exazerbationsrate ODER Wechsel auf Gina-Stufe 4 bei nicht mehr als 2 Exazerbationen jährlich und im Folgenden maximal gleichbleibender oder weiter verringerter Exazerbationsrate.*

*Nicht in Kombination mit anderen monoklonalen Antikörpern zur Behandlung des schweren Asthmas.*

*Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von Dupilumab in der Indikation Asthma darf ausschliesslich durch Fachärzte für Pneumologie, Allergologie und Immunologie erfolgen.“*

- ohne Auflagen,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation atopische Dermatitis für DUPIXENT/Inj Lös, 300 mg/2ml/2 Fertspr Safe-Sys:

Präparat (Wirkstoff)	Dosierung	Packung	Dosis/Pck [mg]	FAP [Fr.] 01.07.2021	Dosis pro App. [mg]	Appl. pro 5-Jahre	Gesamtdosis [mg/5 Jahre]	Dosis [mg/Jahr]	Jahres TK [Fr.]
OLUMIANT (Baricitinib)	2mg 1x täglich	Tabl 2 mg, 28 Stück	56	951.87	2	1827	3'654	730.80	12'421.90
							<b>TQV-Preis pro Pck DUPIXENT</b>		<b>944.63</b>

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 05. Juli 2021, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.09/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1459/DKK und Fr. 0.1062/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Inj Lös, 300 mg/2ml, 2 Fertspr Safe-Sys	Fr. 1'270.18
Inj Lös, 200 mg/1.14ml, 2 Fertspr Safe-Sys	Fr. 1'262.15

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Dosisstärken wird ein Flatpricing berücksichtigt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Lös, 300 mg/2ml, 2 Fertspr Safe-Sys	Fr. 1'105.40	Fr. 1'273.85
Inj Lös, 200 mg/1.14ml, 2 Fertspr Safe-Sys	Fr. 1'105.40	Fr. 1'273.85