

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von
mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis)

Vom 5. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Oktober 2023 (BAnz AT 27.10.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab gemäß dem Beschluss vom 21. September 2023 zu dem Anwendungsgebiet „Behandlung der schweren atopischen Dermatitis, 6 Monate bis 5 Jahre“ nach Nr.5 folgende Angaben angefügt:**

Dupilumab

Beschluss vom: 5. Oktober 2023
In Kraft getreten am: 5. Oktober 2023
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Dezember 2022):

Dupilumab ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Oktober 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best Supportive Care

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-24) und dem Addendum (A23-82) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Metaanalyse: Vorteile bei Läsionen, Angstsymptomatik, depressiver Symptomatik und Gesundheitszustand. Studie PRIME: Vorteile bei den Symptomen Juckreiz, Hautschmerz und Schlafqualität.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Metaanalyse: Vorteil beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei dem Endpunkt Abbruch wegen UEs.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studien PRIME und PRIME2 (RCTs über 24 Wochen; Dupilumab versus Placebo - jeweils zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie) sowie deren Metaanalyse

Mortalität

Endpunkt Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamt mortalität^b					
PRIME	75	0 (0)	76	0 (0)	-
PRIME2	78	0 (0)	82	0 (0)	- ^c

Morbidität

Endpunkt/Skala Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Symptomatik					
Juckreiz - WI-NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)^{d, e}					
PRIME	75	48 (64,0)	76	19 (25,0)	2,77 [1,71; 4,48]; < 0,001
PRIME2	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesamt	- ^c				
Hautschmerz - Skin Pain NRS (Verbesserung $\geq 1,5$ Punkte)^{f, e}					
PRIME	75	63 (84,0)	76	39 (51,3)	1,62 [1,25; 2,09]; < 0,001
PRIME2	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesamt	- ^c				
Schlafqualität - Sleep Quality NRS (Verbesserung $\geq 1,5$ Punkte)^{g, e}					
PRIME	75	45 (60,0)	76	24 (31,6)	2,12 [1,41; 3,19]; < 0,001
PRIME2	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesamt	- ^c				
Läsionen^{h, e}					
PRIME	75	11 (14,7)	76	2 (2,6)	6,03 [1,24; 29,34]; 0,026
PRIME2	78	17 (21,8)	82	3 (3,7)	- ^c
Gesamt	153	28 (18,3)	158	5 (3,2)	6,69 [2,22; 20,17]; < 0,001
Angstsymptomatik - HADS-A (Verbesserung $\geq 3,15$ Punkte)^{i, e}					
PRIME	75	29 (38,7)	76	16 (21,1)	2,02 [1,17; 3,50]; 0,0121
PRIME2	78	36 (46,2)	82	17 (20,7)	- ^c
Gesamt	153	65 (42,5)	158	33 (20,9)	2,08 [1,44; 3,00]; < 0,001

Endpunkt/Skala Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
depressive Symptomatik - HADS-D (Verbesserung ≥ 3,15 Punkte)^{i, e}					
PRIME	75	21 (28)	76	12 (15,8)	1,86 [0,93; 3,74]; 0,081
PRIME2	78	24 (30,8)	82	12 (14,6)	– ^c
Gesamt	153	45 (29,4)	158	24 (15,2)	2,12 [1,32; 3,40]; 0,002
Gesundheitszustand					
PGIC^{j, d}					
PRIME	75	64 (85,3)	76	28 (36,8)	2,25 [1,66; 3,04]; < 0,001
PRIME2	78	61 (78,2)	82	31 (37,8)	– ^c
Gesamt	153	125 (81,7)	158	59 (37,3)	2,28 [1,82; 2,86]; < 0,001
EQ-5D VAS (Verbesserung ≥ 15 Punkte)^{k, e}					
PRIME	75	31 (41,3)	76	13 (17,1)	2,50 [1,30; 4,82]; 0,006
PRIME2	78	35 (44,9)	82	23 (28,0)	– ^c
Gesamt	153	66 (43,1)	158	36 (22,8)	2,01 [1,39; 2,92]; < 0,001

Endpunkt/Skala Studie	Dupilumab			Placebo			Dupilumab vs. Placebo
	N ^m	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 N ⁿ ; MW ^o (SE)	N ^m	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 N ⁿ ; MW ^o (SE)	MD ^o [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand (PGIS)^p							
PRIME	75	3,28 (0,45)	74; –1,64 (0,17)	76	3,29 (0,46)	65; –0,78 (0,18)	–0,75 [–0,99; –0,50]; < 0,001
PRIME2	78	3,74 (0,55)	75; –1,63 (0,18)	82	3,72 (0,48)	62; –0,89 (0,17)	–0,74 [–1,03; –0,44]; < 0,001

Endpunkt/ Skala Studie	Dupilumab			Placebo			Dupilumab vs. Placebo
	N ^m	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 N ⁿ ; MW ^o (SE)	N ^m	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 N ⁿ ; MW ^o (SE)	MD ^o [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt	153	3,71 (0,52)	149; -1,64 (0,1)	158	3,65 (0,49)	127; -0,93 (0,1)	-0,71 [-0,90; -0,52]; < 0,001 SMD: -0,88 [-1,12; -0,65]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt/Skala Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)^{l, e}					
PRIME	75	20 (26,7)	76	13 (17,1)	1,52 [0,78; 2,96]; 0,219
PRIME2	78	17 (21,8)	82	4 (4,9)	- ^c
Gesamt	153	37 (24,2)	158	17 (10,8)	2,39 [1,31; 4,34]; 0,004

Nebenwirkungen

Endpunkt/ Skala Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt)^q					
PRIME	75	52 (69,3)	75	44 (58,7)	-
PRIME2	77	47 (61)	82	44 (53,7)	-
SUEs^q					

Endpunkt/ Skala Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
PRIME	75	5 (6,7)	75	7 (9,3)	0,71 [0,24; 2,17]; 0,551
PRIME2	77	2 (2,6)	82	4 (4,9)	– ^c
Gesamt	152	7 (4,6)	157	11 (7)	0,65 [0,26; 1,64]; 0,361
Abbruch wegen UEs					
PRIME	75	0 (0)	75	3 (4)	0,13 ^r [0,01; 1,29]; 0,081
PRIME2	77	0 (0)	82	1 (1,2)	– ^c
Gesamt	152	0 (0)	157	4 (2,5)	0,14 ^r [0,02; 0,98]; 0,048

Endpunkt/ Skala Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
<p>a. RR [95 %-KI], p-Wert für die Einzelstudien aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach atopischer Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (ja oder nein); bei der IPD-Metaanalyse gleiches Modell mit dem zusätzlichen Stratifizierungsfaktor Studie (PRIME oder PRIME2)</p> <p>b. Todesfälle wurden im Rahmen unerwünschter Ereignisse erhoben</p> <p>c. keine verwertbaren Daten für die Studie PRIME2 bzw. für die IPD-Metaanalyse der beiden Studien PRIME und PRIME2</p> <p>d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des jeweiligen Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>e. Für den Zeitpunkt Behandlungsende (Woche 24) wurden fehlende Beobachtungen durch eine Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.</p> <p>f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des jeweiligen Scores um $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>g. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 1 bis 4).</p> <p>h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen zu Woche 24.</p> <p>i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme (des Scores Angst [HADS-A] bzw. Depression [HADS-D]) um $\geq 3,15$ Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 21. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>j. Anteil der Patientinnen und Patienten, die ihren Gesundheitszustand als sehr viel besser oder besser zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn einschätzten.</p> <p>k. Anteil der Patientinnen und Patienten, mit einer Zunahme des jeweiligen Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustands.</p> <p>l. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 (keine Beeinträchtigung der Lebensqualität) zu Woche 24.</p> <p>m. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Woche 24 basieren auf anderen Patientenzahlen.</p> <p>n. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zu Woche 24.</p> <p>o. ANCOVA-Auswertung der ITT-Population mit dem Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopischer Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>p. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 1 bis 4).</p> <p>q. ohne folgende erkrankungsbezogene Ereignisse: LLT Prurigo nodularis und LLT Prurigo nodularis Schub</p> <p>r. Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko. Der p-Wert wurde über eine Normal-Approximation bestimmt.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; CMQ: Customized MedDRA query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IPD: individuelle Patientendaten; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LLT: Lowest Level Term; MD: adjustierte Mittelwertdifferenz; MW: adjustierter Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCI: topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WI-NRS: Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

ca. 3 500 – 4 800 Patientinnen und 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: 26. Juni 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	15 675,66 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Oktober 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken