



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Dupilumab

Vom 5. Oktober 2023

Inhalt

| | | |
|-----------|---|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 22 |
| 4. | Verfahrensablauf | 22 |
| 5. | Beschluss | 24 |
| 6. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 34 |
| B. | Bewertungsverfahren..... | 41 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 41 |
| 2. | Bewertungsentscheidung | 41 |
| 2.1 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 41 |
| 2.2 | Nutzenbewertung | 41 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens..... | 42 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens..... | 43 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung | 47 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 48 |
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung | 48 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 50 |
| 5.1 | Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH..... | 50 |
| 5.2 | Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | 86 |
| 5.3 | Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH..... | 90 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 5.4 | Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft | 95 |
| 5.5 | Stellungnahme: Galderma Laboratorium GmbH | 105 |
| 5.6 | Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.(vfa)..... | 116 |
| 5.7 | Stellungnahme Prof. Dr. Matthias Augustin und Dr. Ralph von Kiedrowski für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Prof. Dr. Sonja Ständer ³ und Prof. Dr. Martin Metz, für die AG Pruritus der DDG | 120 |
| D. | Anlagen | 137 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung | 137 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 150 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Dupilumab (AM) wurde am 1. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 7. Oktober 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Dupilumab in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“ nach § 35a Absatz 5b

SGB V gestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Dupilumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 17. November 2022 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten Anwendungsgebiets der vom Antrag umfassten Anwendungsgebiete, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Sämtliche Zulassungen der vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten Anwendungsgebiete wurden innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“ hat Dupilumab die Zulassungserweiterung als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) am 12. Dezember 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 17. November 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Dupilumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 15. März 2023 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Dupilumab im Anwendungsgebiet „schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“, d.h. spätestens am 12. April 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. März 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom

IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent) gemäß Fachinformation

Dupixent 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 05.10.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

- 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.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung der Prurigo nodularis sind – neben Dupilumab – derzeit keine Arzneimittel spezifisch zugelassen. Grundsätzlich können jedoch zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen topische Glukokortikoide eine Behandlungsoption darstellen. Zusätzlich kommt der Einsatz einer topischen Basistherapie zur Hautpflege für alle Patientinnen und Patienten infrage.
- zu 2. In der vorliegenden Indikation ist die UV-Phototherapie (NB-UV-B-Bestrahlungen) eine im Rahmen der GKV erbringbare nicht-medikamentöse Behandlung, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Insgesamt ist die Evidenz zur Behandlung der Prurigo nodularis limitiert. Zur Behandlung der Prurigo nodularis sind keine Arzneimitteltherapien spezifisch zugelassen, jedoch können topische Glukokortikoide (TCS) zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen eine zugelassene Behandlungsoption darstellen.

Übereinstimmend wird bei einem chronischen Pruritus ein patientenindividueller Therapieansatz empfohlen, welcher sich unter anderem an der Schwere der Erkrankung und den bereits eingesetzten Vortherapien orientieren soll.

Gemäß Empfehlungen der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus² bildet die Hautpflege mit rückfettenden und hydratisierenden Topika die Basis einer bestmöglichen unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen des chronischen Pruritus. Hierbei sollen insbesondere Emollienzen die Barrierefunktion der Haut verbessern.

Weiterhin können in der patientenindividuellen Abwägung zur Therapie des chronischen Pruritus mit entzündlichen kutanen Veränderungen auch topische Glukokortikoide zum Einsatz kommen, welche jedoch nicht zur längerfristigen Anwendung empfohlen werden.

Ciclosporin, Methotrexat und Azathioprin werden darüber hinaus als mögliche Therapieoptionen der Prurigo nodularis benannt. Da diese Wirkstoffe jedoch keine Zulassung für die Prurigo nodularis oder entzündliche Hauterkrankungen haben und sich keine weitergehende Evidenz für den Einsatz ableiten lässt, werden die Wirkstoffe nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt.

Als nicht-medikamentöse Therapie des chronischen Pruritus empfiehlt die oben genannte S2k-Leitlinie² die Anwendung einer UV-Phototherapie bei entzündlichen Dermatosen und Kratzläsionen. Im Vergleich zur starken Empfehlung für eine Basistherapie mit Emollienzen und der kurzfristigen Therapie mit topischen

² Ständer S. et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. 2022. [Zugriff: 04.08.2023]
https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-048l_S2k_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus_2022-09.pdf

Glukokortikoiden bei steroidresponsiver Dermatose und entzündlichen Kratzläsionen, ist die Empfehlung zum Einsatz der UV-Phototherapie in der Leitlinie abgeschwächt.

Obwohl die UV-Phototherapie gemäß Leitlinie zur Behandlung eines chronischen Pruritus bei entzündlichen Dermatosen und Kratzläsionen eingesetzt werden kann, ist ihr Stellenwert bei der Behandlung der Prurigo nodularis in Deutschland unklar. In der mündlichen Anhörung wurde darüber hinaus nur eine eingeschränkte Verfügbarkeit und Nutzung der UV-Phototherapie diskutiert.

Zusammenfassend wird für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab eine Best Supportive Care (BSC) Behandlung bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer BSC können eine topische Basistherapie zur Hautpflege, topische Glukokortikoide sowie eine UV-B-Phototherapie zum Einsatz kommen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:

Zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab legt der pharmazeutische Unternehmer zwei multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien vor. In die Studien PRIME und PRIME2 wurden 151 bzw. 160 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit einer vor mindestens 3 Monaten diagnostizierten Prurigo nodularis eingeschlossen. Die Studienteilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1 entweder mit Dupilumab (PRIME: N= 75; PRIME2: N = 78) oder Placebo (PRIME: N = 76; PRIME2: N = 82), jeweils zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie behandelt. Im Rahmen der Hintergrundtherapie war der Einsatz von Emollienzien obligatorisch, während schwache bis mittelstarke topische Glukokortikoide (TCS) oder topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) fakultativ verabreicht werden konnten. Als kurzfristige Notfalltherapie konnten auch stark bzw. sehr stark wirksame TCS oder TCI eingesetzt werden. An die 24-wöchige Behandlungsphase schloss sich eine Follow-up-Phase von 12 Wochen an.

Das Design der beiden Studien war sehr ähnlich, lediglich der Zeitpunkt der Erhebung des primären Endpunktes unterschied sich zwischen PRIME und PRIME2. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien waren identisch und auch die Vorgaben für die Begleittherapie sowie die Notfalltherapie waren übereinstimmend definiert.

In den 7 Tagen vor Behandlungsbeginn mussten die Patientinnen und Patienten durchschnittlich mindestens 7 Punkte auf der Worst-Itching-Intensity-Numeric-Rating-Scale (WI-NRS) angegeben haben. Darüber hinaus sollten die Studienteilnehmenden bei Screening und an Tag 1 insgesamt mindestens 20 Prurigo nodularis-Läsionen an beiden Beinen und / oder beiden Armen und / oder Rumpf aufweisen. Zudem musste eine mindestens 2-wöchige Therapie mit mittelstarken bis sehr starken TCS in der Vergangenheit erfolglos gewesen sein oder die Anwendung von TCS kontraindiziert sein.

Primärer Endpunkt der Studien war die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten in der WI-NRS. Der Endpunkt wurde in der Studie PRIME nach 24 Wochen und in PRIME2 nach 12 Wochen erhoben. Weitere Endpunkte wurden u. a. in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erfasst.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien sind im Hinblick auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegenden Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die in den Studien durchgeführte Begleit- und Notfallmedikation eine nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gründe für diese Unsicherheiten liegen in Einschränkungen hinsichtlich des Einsatzes topischer Glukokortikoide sowie des nicht erlaubten Einsatzes einer UV-B-Phototherapie.

Im Rahmen der Begleitmedikation war der Einsatz topischer Glukokortikoide auf schwach bis mittelstark wirksame Präparate limitiert. Stark bis sehr stark wirksame TCS durften nur als so genannte Notfalltherapie eingesetzt und dabei auch – möglichst erst 14 Tage nach Studienbeginn - eskaliert werden. Ferner waren Dosisanpassungen der TCS außerhalb einer Notfalltherapie nicht vorgesehen.

Bei Patientinnen und Patienten, die 14 Tage vor Studienbeginn nicht stabil auf ein TCS eingestellt waren, wurde die entsprechende Behandlung abgesetzt, so dass ein wesentlicher Teil der Studienteilnehmenden keine TCS-Therapie erhielt. Es bleibt unklar, in welchem Umfang dies ausreichend damit begründet werden kann, dass gemäß Einschlusskriterien eine mindestens 2-wöchige Therapie mit mittelstarken bis sehr starken TCS in der Vergangenheit erfolglos gewesen oder die Anwendung von TCS kontraindiziert sein musste. Es ist aber davon auszugehen, dass für einen Teil dieser therapierefraktären Patientinnen und Patienten keine weitere TCS-Therapie angezeigt war, da diese gemäß Leitlinie explizit nur als kurzfristige Behandlungsoption des chronischen Pruritus bei steroidresponsiver Dermatose und entzündlichen Kratzläsionen empfohlen wird.

Des Weiteren ist das Verbot einer UV-B-Phototherapie kritisch zu sehen, da es im Widerspruch zu den Empfehlungen der aktuellen S2k-Leitlinie steht. Diese Therapieoption hätte im Rahmen der Studien nicht ausgeschlossen werden dürfen, da ihre Wirksamkeit bei inflammatorischen Dermatosen grundsätzlich belegt ist.

Hinsichtlich der Emollienzien war eine Initiierung einer Therapie mit einem verschreibungspflichtigen Emollienz oder der Wechsel des Emollienz während der Studie nicht vorgesehen. Eine stabile topische Basistherapie der seit mindestens 3 Monaten bestehenden Prurigo nodularis war jedoch Voraussetzung für eine Studienteilnahme und sollte auch im Studienverlauf als Begleitbehandlung fortgeführt werden.

Insgesamt scheinen die unterstützenden Behandlungsmethoden für die Patientinnen und Patienten nicht vollständig ausgeschöpft worden zu sein, so dass Zweifel bestehen, inwieweit die in den Studien durchgeführte Begleit- und Notfallmedikation zur Behandlung der

mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis dem aktuellen Therapiestandard entspricht. Trotz dieser deutlichen Unsicherheiten können die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 sowie der Metaanalyse beider Studien als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen und somit für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In beiden Studien traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Juckreiz (WI-NRS), Hautschmerz (Skin Pain NRS), Schlafqualität (Sleep Quality NRS), Läsionen, Angst- und depressive Symptomatik sowie Gesundheitszustand (PGIC, EQ-5D-VAS und PGIS) dargestellt.

Symptomatik – Juckreiz, Hautschmerz und Schlafqualität mittels Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS), Skin Pain NRS und Sleep Quality NRS

Die WI-NRS, Skin Pain NRS und Sleep Quality NRS sind Selbsterhebungsinstrumente zur Ermittlung des schlimmsten Juckreizes, des maximalen Hautschmerzes bzw. der schlechtmöglichen Schlafqualität innerhalb der letzten 24 Stunden. Die Erfassung erfolgt mittels einer numerischen Skala von 0 bis 10. Für die WI-NRS und die Skin Pain NRS bedeutet 0 kein Juckreiz bzw. Schmerz und 10 schlimmster vorstellbarer Juckreiz bzw. Schmerz. Für die Sleep Quality NRS hingegen bedeutet 0 schlechtmöglicher Schlaf und 10 bestmöglicher Schlaf.

Für die Endpunkte Juckreiz (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), Hautschmerz (Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte) und Schlafqualität (Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte) liegen für die Metaanalyse keine verwertbaren Daten vor. Bei alleiniger Berücksichtigung der Studie PRIME zeigt sich bei Betrachtung der Verbesserung bis Woche 24 für alle 3 aufgeführten Endpunkte ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo.

Symptomatik – Läsionen mittels Prurigo Activity Score (PAS)

Der PAS ist ein Instrument zur ärztlichen Einschätzung der Prurigo Nodularis-Läsionen, welches aus 5 Items besteht. Dabei werden die Art sowie die geschätzte Anzahl der Läsionen, die Verteilung auf die Körperbereiche, die exakte Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Körperbereich sowie die Verkrustung und Abheilung der Läsionen bewertet. Für die vorliegende Bewertung wird der Anteil an Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen zu Woche 24 herangezogen. Eine solche vollständige Abheilung der äußerlichen Anzeichen stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Für den Endpunkt Läsionen (100 % abgeheilte Läsionen) zeigte sich in der Metaanalyse der Studien PRIME und PRIME2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab.

Angstsymptomatik und depressive Symptomatik mittels Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die HADS ist ein patientenberichtetes Instrument zur Erfassung des Schweregrades von Angstzuständen und einer depressiven Symptomatik während der vergangenen Woche. Die Skala besteht aus 14 Fragen, die sich zu 2 Subskalen (Angstsymptomatik [HADS-A] und depressive Symptomatik [HADS-D]) mit jeweils 7 Items gruppieren. Die Fragen werden auf Skalen von 0 bis 3 beantwortet, wobei 0 den Normalzustand und 3 die höchste Angst- oder Depressionsstufe anzeigt. Die HADS-Subskalen können jeweils Werte von 0 bis 21 Punkten annehmen. Ein Score von 0 bis 7 Punkten wird dabei jeweils als Normalzustand interpretiert, 8 bis 10 Punkte geben einen Hinweis auf Angstzustände bzw. Depression, und Werte ≥ 11 zeigen das wahrscheinliche Vorhandensein dieser Störungen an.

Für die Endpunkte Angstsymptomatik (Verbesserung um $\geq 3,15$ Punkte) und depressive Symptomatik (Verbesserung um $\geq 3,15$ Punkte) ergab die Metaanalyse der Daten zu Woche 24 jeweils statistisch signifikante Vorteile von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitszustand mittels Patient Global Impression of Change (PGIC), Patient Global Impression of Severity (PGIS) und visueller Analogskala des Fragebogens EQ-5D (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in beiden Studien mittels PGIC, EQ-5D VAS und PGIS erfasst.

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage zur Bewertung der gesamten Änderung der Erkrankung seit Behandlungsbeginn durch die Studienteilnehmenden. Die Bewertung erfolgt auf einer 7-stufigen Skala mit Angaben zwischen „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“. Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die ihren Gesundheitszustand zu Woche 24 als „sehr viel besser“ oder „viel besser“ im Vergleich zu Behandlungsbeginn einschätzten, herangezogen.

Der PGIS besteht ebenfalls aus nur einer Frage mit der die Patientinnen und Patienten ihre Krankheitsschwere innerhalb der letzten Woche auf einer 4-stufigen Skala bewerten sollen (1 = „keine“ bis 4 = „schwer“). Die Erhebung des PGIS erfolgte beim Screening sowie zu Woche 0, 4, 8, 12 und 24. Da in der vorliegenden Indikation das Ziel der Therapie eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist, wird die Veränderung des PGIS zu Woche 24 herangezogen.

Mittels EQ-5D VAS schätzten die Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar besten Gesundheitszustand) selbst ein.

Die Auswertungen des PGIC, des PGIS und des EQ-5D VAS zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn zeigten in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab verglichen mit Placebo.

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Bei dem DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die Werte von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) umfassen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zeigte sich in der Metaanalyse der Studien PRIME und PRIME2 ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo.

Nebenwirkungen

SUEs und Augenerkrankungen (SOC, UEs)

Für die bewertete Population ergaben sich in der Metaanalyse der Studien PRIME und PRIME2 zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Auswertung der Endpunkte SUEs und Augenerkrankungen (SOC, UEs).

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab im Vergleich zu Placebo.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien PRIME und PRIME2 (jeweils zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie aus Emollientien und gegebenenfalls topischen Glukokortikoiden und topischen Calcineurin-Inhibitoren) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24 vor. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit deutlichen Unsicherheiten behaftet, dennoch kann die Therapie im Vergleichsarm als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC angesehen werden. Daher werden die beiden Studien PRIME und PRIME2, sowie die Metaanalyse für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zusammenfassend liegen in der Kategorie Morbidität zu Woche 24 ausschließlich statistisch signifikante, klinisch relevante Effekte zugunsten von Dupilumab gegenüber Placebo vor. In der Metaanalyse zeigte sich unter Dupilumab gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung des Krankheitssymptoms Läsionen (erhoben mittels PAS) und der Angstsymptomatik bzw. depressiven Symptomatik (erhoben mittels HADS). Bei alleiniger Betrachtung der Studie PRIME konnten auch für die Krankheitssymptome Juckreiz (erhoben mittels WI-NRS), Hautschmerz (erhoben mittels Skin Pain NRS) und Schlafqualität (erhoben

mittels Sleep Quality NRS) statistisch signifikante Vorteile von Dupilumab gegenüber Placebo gezeigt werden.

Des Weiteren liegen für Dupilumab gegenüber Placebo für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS, PGIC und PGIS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels DLQI) in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Vorteile vor, die ebenfalls als klinisch relevant einzustufen sind.

In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigten sich bei Betrachtung der Ergebnisse zu SUE und im Detail bei den UEs beim SOC Augenerkrankungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs war in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber Placebo zu beobachten.

In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 24 ausschließlich statistisch signifikante, positive Effekte für Dupilumab gegenüber Placebo. Den Vorteilen in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen keine Nachteile aus den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt können diese Vorteile jedoch wegen der Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht im Ausmaß quantifiziert werden.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Studien PRIME und PRIME2 sowie die Metaanalyse beider Studien herangezogen.

Aufgrund von hohen und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanten Anteilen an ersetzten Werten wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie PRIME das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Auch für die anderen in der Studie PRIME erfassten Endpunkte sowie den einzigen separat auswertbaren Endpunkt der Studie PRIME2 wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Auf Ebene der Metaanalyse ergeben sich die Unsicherheiten hinsichtlich der hohen und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteile ersetzter Werte ebenfalls. Folglich wird die Aussagesicherheit zu allen Endpunkten der Metaanalyse auch als eingeschränkt erachtet.

Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dupilumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „Best Supportive Care“ mit den Behandlungsoptionen einer topischen Basistherapie zur Hautpflege, topischen Glukokortikoiden sowie einer UV-B-Phototherapie vom G-BA bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der beiden doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien PRIME und PRIME2 sowie deren Metaanalyse vor, in denen Dupilumab über einen Zeitraum von 24 Wochen gegenüber Placebo (jeweils zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie) verglichen wurde.

In beiden Studien traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigten sich ausschließlich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Dupilumab gegenüber Placebo. In den Studien wurden statistisch signifikante Verbesserungen des Krankheitssymptoms Läsionen (PAS), der Angstsymptomatik bzw. depressiven Symptomatik (HADS) sowie der Krankheitssymptome Juckreiz (WI-NRS), Hautschmerz (Skin Pain NRS) und Schlafqualität (Sleep Quality NRS) von Dupilumab gegenüber Placebo beobachtet werden. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC und PGIS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) zeigte Dupilumab statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu Placebo.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich weder bei den SUE noch bei den UEs des SOC Augenerkrankungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs war ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber Placebo zu beobachten.

Insgesamt können diese Vorteile jedoch wegen der Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht im Ausmaß quantifiziert werden.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft, da sich hinsichtlich hoher und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteile ersetzter Werte Unsicherheiten ergeben.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Dupilumab festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Aufgrund der teilweise uneinheitlichen Definition und Terminologie der Erkrankung Prurigo nodularis, ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Ober- und Untergrenze mit Unsicherheit behaftet. Durch Unterschiede in der Operationalisierung der Schweregrade in den vorgelegten Studien gegenüber der GKV-Routinedatenanalyse, ist insbesondere unklar, inwieweit auch Erwachsene mit leichteren Schweregraden in die

Schätzung eingeschlossen wurden. Darüber hinaus könnte einigen Patientinnen und Patienten nicht der ICD-10-Code L28.1 für *Prurigo nodularis* zugeteilt worden sein, sondern die ICD-10-Diagnose L28.2 für *Sonstige Prurigo*.

2.3 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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2023).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Dupilumab | Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage | 26,1 | 1 | 26,1 |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | |

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Dupilumab | 300 mg | 300 mg | 1 x 300 mg | 26,1 | 26,1 x 300 mg |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheken abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Dupilumab 300 mg | 6 ILO | 3 990,65 € | 2,00 € | 385,05€ | 3 603,60 € |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Abkürzungen: ILO = Injektionslösung im Fertigpen | | | | | |

Stand Lauer-Tab: 15. September 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Mai 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dupilumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2023 statt.

Mit Schreiben vom 8. August 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. September 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Mai 2022 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 13. April 2023 | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 1. August 2023 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. August 2023 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 15. August 2023; 19. September 2023 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 26. September 2023 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 5. Oktober 2023 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL |

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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. **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 08.11.2023 B1

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

Dupilixent 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:³

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

³ 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. |
| <p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p> | | |

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 |
| Gesamtmortalität^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 $\geq 3,15$ 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 |
| 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 |

| 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 |
| | | | | | | | 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 | | | | | |
| 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 |

| 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 |
| 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 Unternehmern. 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Dupilumab

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

Dupixent 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 (BSC)

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:*

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

* 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 vs. Placebo – jeweils zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie) sowie deren Metaanalyse

Mortalität

| Endpunkt Studie | Dupilumab | | Placebo | | Dupilumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|-------------------------------|-----------|--|---------|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Gesamtmortalität ^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 RR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|--------------------------|-----------|--|---------|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |

Symptomatik

Juckreiz – WI-NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)^{d, e}

| Studie | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|--------|---------------------------------------|--|----|--|--------------------------------------|
| 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 ≥ 1,5 Punkte)^{f, e}

| Studie | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|--------|---------------------------------------|--|----|--|--------------------------------------|
| 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 $\geq 3,15$ 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 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 ^p [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 |
| 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)^g

| | | | | | |
|--------|----|-----------|----|-----------|---|
| PRIME | 75 | 52 (69,3) | 75 | 44 (58,7) | - |
| PRIME2 | 77 | 47 (61) | 82 | 44 (53,7) | - |

SUEs^g

| | | | | | |
|--------|-----|---------|-----|---------|-----------------------------|
| 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 ^f [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 ^f [0,02; 0,98]; 0,048 |

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)

b Todesfälle wurden im Rahmen unerwünschter Ereignisse erhoben

c keine verwertbaren Daten für die Studie PRIME2 bzw. für die IPD-Metaanalyse der beiden Studien PRIME und PRIME2

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.



- e Für den Zeitpunkt Behandlungsende (Woche 24) wurden fehlende Beobachtungen durch eine Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.
- 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.
- g Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 1 bis 4).
- h Anteil der Patientinnen und Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen zu Woche 24.
- 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.
- j Anteil der Patientinnen und Patienten, die ihren Gesundheitszustand als sehr viel besser oder besser zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn einschätzten.
- 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.
- l Anteil der Patientinnen und Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 (keine Beeinträchtigung der Lebensqualität) zu Woche 24.
- 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.
- n Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zu Woche 24.
- o ANCOVA-Auswertung der ITT-Population mit dem Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopischer Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCl-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 Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 1 bis 4).
- q ohne folgende erkrankungsbezogene Ereignisse: LLT Prurigo nodularis und LLT Prurigo nodularis Schub
- r Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko. Der p-Wert wurde über eine Normal-Approximation bestimmt.

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; TCl: topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WI-NRS: Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale

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 bis 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-Steuer: 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 Unternehmern. 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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. März 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Dupilumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 14. September 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Prurigo nodularis) - Gemeinsamer B



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Prurigo nodularis)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dupilumab
- **Handelsname:** Dupixent
- **Therapeutisches Gebiet:** Prurigo nodularis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.07.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.07.2023
- **Beschlussfassung:** Ende September 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-915)

Modul 1

(PDF 457,00 kB)

Modul 2

(PDF 351,33 kB)

Modul 3G

(PDF 1,01 MB)

Modul 4G

(PDF 5,53 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4G

(PDF 346,51 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 921,46 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/944/>

03.07.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Prurigo nodularis) - Gemeinsamer B
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dupilumab (Dupixent):

Prurigo nodularis (PN)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

- 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.

Im Rahmen einer BSC können eine topische Basistherapie zur Hautpflege, topische Glukokortikoide sowie eine UV-B-Phototherapie zum Einsatz kommen.

Stand der Information: April 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 488,90 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 132,18 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.07.2023
 - Mündliche Anhörung: 07.08.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.07.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dupilumab - 2023-04-01-D-915*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.08.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende September 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Prurigo nodularis) - Gemeinsamer B
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.04.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. August 2023 um 11:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dupilumab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|--|---------------|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | 24.07.2023 |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | 20.07.2023 |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | 20.07.2023 |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft | 24.07.2023 |
| Galderma Laboratorium GmbH | 24.07.2023 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 24.07.2023 |
| Prof. Dr. Matthias Augustin ¹ und Dr. Ralph von Kiedrowski für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Prof. Dr. Sonja Ständer und Prof. Dr. Martin Metz Für die AG Pruritus der DDG | 25.07.2023 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | | | | | | |
| Fr. Dr. Kurucz | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Fr. Dr. Albrecht | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Fr. Dr. Prisner | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Fr. Dr. Atenhan | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | | | | | | |
| Fr. Weihing | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | | | | | | |
| Hr. Dykukha | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft | | | | | | |
| Hr. Prof. Dr. Mühlbauer | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Galderma Laboratorium GmbH | | | | | | |
| Fr. Löllgen-Waldheim | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Fr. Böhm | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

| | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Hr. Bussilliat | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Prof. Dr. Matthias Augustin ¹ und Dr. Ralph von Kiedrowski für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) | | | | | | |
| Prof. Dr. Sonja Ständer und Prof. Dr. Martin Metz für die AG Pruritus der DDG | | | | | | |
| Hr. Prof. Dr. Augustin | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein |
| Fr. Prof. Dr. Dr. Ständer | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein |
| Hr. Dr. von Kiedrowski | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 24.07.2023 |
| Stellungnahme zu | Dupilumab (Dupixent®) Anwendungsgebiet: Prurigo nodularis |
| Stellungnahme von | <i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme</p> <p>Am 29.03.2023 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) für den Wirkstoff Dupilumab ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgende Indikation:</p> <p><i>Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</i></p> <p>Das Verfahren startete am 01.04.2023. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 03.07.2023 veröffentlicht [1].</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme von Sanofi befasst sich im allgemeinen Teil mit der vorliegenden Evidenz und der Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p>Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme befinden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung.</p> <p>Hintergrund</p> <p>Prurigo nodularis ist eine seltene chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die durch einen quälenden, schmerzhaften chronischen Pruritus, ein anhaltendes, teils unterbewusst gesteuertes</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Kratzverhalten und die Ausbildung von nodulären sekundären Kratzläsionen gekennzeichnet ist. Die Patienten leiden neben dem permanenten Pruritus häufig an Schmerzen und Schlafstörungen, aber auch an Angstsymptomen und Depressionen.</p> <p>Die Versorgung der Patienten erfolgt insbesondere mit topischen Kortikosteroiden, die ein breites Anwendungsgebiet haben und zur Behandlung von entzündlichen und juckenden Hauterkrankungen – und somit auch der Prurigo nodularis – angezeigt sind. Wichtig ist zudem der Einsatz einer Basistherapie mit rückfettenden, hydratisierenden Emollients. Für die in der Leitlinie benannten Off-Label Therapien liegt nur geringe und qualitativ unzureichende/mangelhafte Evidenz vor. Diese Therapien sind nicht für jeden Patienten mit PN geeignet und führen in den meisten Fällen nur zu einem unzureichenden Therapieansprechen. Es besteht ein hoher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine wirksame, sichere und zielgerichtete Therapie, welche die Symptomatik der PN, besonders den quälenden Pruritus und die PN-Läsionen, reduzieren und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten nachhaltig verbessern kann.</p> <p>Dupilumab ist die erste und bislang einzige zugelassene systemische Therapie für die Behandlung von PN.</p> | |
| <p>Zusatznutzen</p> <p><u>Anmerkung Umsetzung der zVT:</u></p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Aus Sicht des IQWiG sind die Studien PRIME und PRIME2 nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, zu treffen, da die zVT nicht hinreichend umgesetzt sei:</p> <p><i>„Auch wenn die Maßnahmen aus Hintergrund- und Notfalltherapie in den Studien PRIME und PRIME2 Bestandteile der von G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC enthalten, ist diese aufgrund der in den Studienprotokollen enthaltenen Einschränkungen nicht umgesetzt.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die vom G-BA festgelegte zVT in den Studien umgesetzt, da prinzipiell jedem Patienten zu jedem Zeitpunkt alle zugelassenen und zweckmäßigen Therapieoptionen im Sinne von BSC zur Verfügung standen. Die vom IQWiG beschriebenen Einschränkungen existieren nicht.</p> <p>Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um kontrollierte, randomisierte Studien mit einem Dupilumab- und einem Kontrollarm. Gemäß Protokoll bestand die Studientherapie neben Dupilumab bzw. Placebo aus einer Hintergrundtherapie und Notfalltherapie. Die Hintergrundtherapie bestand aus einer Basistherapie mit Emollienzien und zusätzlich der Möglichkeit, eine im Vorfeld patientenindividuell eingestellte, stabile Therapie mit schwach bis mittelstark wirksamen</p> | <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien sind im Hinblick auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegenden Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>topischen Kortikosteroiden oder mit topischen Calcineurininhibitoren fortzuführen. Bei weiterem Eskalationsbedarf konnten jederzeit stark bis sehr stark wirksame TCS oder TCI als Notfalltherapie zum Einsatz kommen. Über den Bedarf einer Eskalation entschied der behandelnde Arzt.</p> <p>Die durchgeführte Behandlung in den Studien PRIME und PRIME2 mit Hintergrund- und Notfalltherapie unter Verwendung von Therapien, die für PN per Zulassung verfügbar und zweckmäßig sind, entspricht weitestgehend der aktuellen Versorgungsrealität.</p> <p>Die Patienten in den Studien PRIME und PRIME2 erhielten somit eine bestmögliche begleitende Therapie, welche eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten zVT – Best Supportive Care (BSC) – darstellt. Daher sind die Studien PRIME und PRIME2 geeignet, um einen Zusatznutzen für Dupilumab abzuleiten.</p> | <p>Insgesamt scheinen die unterstützenden Behandlungsmethoden für die Patientinnen und Patienten nicht vollständig ausgeschöpft worden zu sein, so dass Zweifel bestehen, inwieweit die in den Studien durchgeführte Begleit- und Notfallmedikation zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis dem aktuellen Therapiestandard entspricht. Trotz dieser deutlichen Unsicherheiten können die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 sowie der Metaanalyse beider Studien als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen und somit für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><i>Ableitung des Zusatznutzens:</i></p> <p>Für alle patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter erheblicher Vorteil für Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der gepoolten Population der zwei Studien PRIME und PRIME2. Eine Linderung des Juckreizes (erhoben durch eine Verbesserung von mindestens 4 Punkten auf der <i>Numerical Rating Scale (NRS)</i> für den <i>Worst-Itch</i>) erreichten 63,4 % der Patienten unter Behandlung mit Dupilumab. Ähnliches gilt für die Abheilung der PN-Läsionen. 48,4 % der Patienten erreichten eine Verbesserung im <i>Investigator Global Impression for Prurigo nodularis Stage (IGA-PN-S)</i>, welcher den Schweregrad der PN auf Basis der Anzahl der PN-Läsionen angibt, bereits innerhalb von 24 Wochen auf 0 oder 1; Die Patienten waren somit nahezu oder vollständig erscheinungsfrei. Bestätigt wurde diese Abheilung auch durch ein Item des <i>Prurigo Activity Score (PAS)</i>-Fragebogens: 62,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm erreichten nach 24 Wochen mindestens 75 % abgeheilte Läsionen und 18,3 % der Patienten sogar 100 % abgeheilte Läsionen.</p> <p>Im <i>Patient Impression of Change (PGIC)</i> schätzten 56,9 % der Patienten unter Dupilumab die Veränderung ihrer Erkrankung selbst mit „sehr viel besser“ ein. Diese Verbesserungen spiegelten sich auch in der Lebensqualität wider: Im <i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i> erreichten im Dupilumab-Arm 82,4 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 4,5 Punkte. 24,2 % erreichten sogar einen DLQI von 0 oder 1, d. h. die bisher vorhandenen erkrankungsbedingten,</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>starken Einschränkungen der Lebensqualität wurden durch Dupilumab vollständig aufgehoben.</p> <p>Mit Dupilumab steht somit erstmalig in diesem Anwendungsgebiet qualitative hochwertige Evidenz aus zwei 24-wöchigen RCTs zur Verfügung, welche darlegen, dass Dupilumab den quälenden Pruritus der Patienten deutlich und klinisch relevant lindert und eine zum Teil sogar vollständige Abheilung der PN-Läsionen bewirken kann. Die Verringerung der Symptomlast spiegelt sich auch in einer signifikanten Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands, der Schlafqualität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Dabei weist Dupilumab ein bekanntes, gut kontrollierbares Sicherheitsprofil auf.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen in beiden Armen der Studien im Rahmen der Hintergrund- und Notfalltherapie gewährleistet. Die zVT ist daher umgesetzt. Somit sind die zwei RCTs PRIME und PRIME2, welche die erste qualitative hochwertige Evidenz in diesem Anwendungsgebiet darstellen, für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Auf Basis der in den Studien PRIME und PRIME2 sowie deren Meta-Analyse gezeigten erheblichen Vorteile in patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten leitet Sanofi einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Dupilumab ab.</p> | <p>In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 24 ausschließlich statistisch signifikante, positive Effekte für Dupilumab gegenüber Placebo. Den Vorteilen in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen keine Nachteile aus den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt können diese Vorteile jedoch wegen der Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht im Ausmaß quantifiziert werden.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Sanofi nimmt zu spezifischen Aspekten der folgenden Themenbereiche Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der zVT <ul style="list-style-type: none"> ○ Off-Label Therapien • Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Hintergrundtherapie mit TCS ○ Notfalltherapie als Teil der zVT ○ Basistherapie mit Emollienzien ○ Nutzung von Notfalltherapie und verbotener Medikation ○ UV-B-Phototherapie • Eignung der Studien PRIME und PRIME2 • Versorgungsdatenanalyse | <p>Die weiteren Ausführungen zur Gliederung der Stellungnahme werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ ICD-10-Code als Aufgreifkriterium für die Kassendatenanalyse ○ Prävalenz der Prurigo nodularis <p><i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des IQWiG vom 03.07.2023 [1].</i></p> | |
| S. I.11 | <p>Änderung der zVT</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass der G-BA die ursprünglich bestimmte zVT geändert hat. Die neue zVT ist <i>Best Supportive Care</i> (BSC):</p> <p><i>„Der G-BA hat am 13.04.2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie 2 Wochen nach Einreichung des Dossiers durch den pU (31.03.2023) gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie vom 12.07.2022 war eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik.“</i></p> <p>In der Nutzenbewertung ist angegeben, dass unter BSC diejenige Therapie verstanden wird, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer BSC können gemäß G-BA eine topische Basistherapie zur Hautpflege, topische Glukokortikoide sowie eine UV-B-Phototherapie zum Einsatz kommen. Sofern für die Patienten eine Therapieanpassung (z. B. verschiedene Dosierungen der topischen Glukokortikoide) indiziert ist, sollte diese vorgenommen werden.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Sanofi nimmt die Änderung der zVT zur Kenntnis. Im vorliegenden Fall ergeben sich aus der geänderten Festlegung der zVT von einer patientenindividuellen Therapie zu BSC jedoch keine unmittelbaren Änderungen im Behandlungsmodus, welcher zur adäquaten Umsetzung der zVT erforderlich ist. BSC, als bestmögliche, patientenindividuelle, unterstützende Behandlung, entspricht im Anwendungsgebiet einer patientenindividuellen Therapie.</p> <p>Die in den Studien PRIME und PRIME2 angebotene Behandlung aus Hintergrund- und Notfalltherapie stellt aus Sicht von Sanofi für das bereits umfänglich und vielfältig vortherapierte Patientenkollektiv eine patientenindividuell bestmögliche begleitende Behandlung dar.</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Da es sich bei mittelschwerer bis schwerer PN um eine bislang stark unterversorgte Erkrankung handelt, für die es keine spezifisch zugelassenen, wirksamen oder zufriedenstellenden Therapieoptionen gibt, bildet die Studienmedikation die tatsächliche Versorgungssituation adäquat ab.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine</p> | |
| S. I.11 | <p>Off-Label Therapien in der zVT</p> <p><u>Anmerkung:</u> Im Rahmen der Änderung der zVT wurde vom G-BA klargestellt, dass Off-Label-Therapien nicht Teil dieser neu festgelegten zVT darstellen. Das IQWiG gibt an: <i>„Im vorliegenden Fall kommen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht“</i></p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Sanofi teilt die Auffassung des G-BA, dass die Arzneimittel, die keine Zulassung im Anwendungsgebiet haben, keine zweckmäßigen Therapien sind. Sanofi hat dies im Nutzendossier bereits dargestellt und begründet (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3G).</p> <p>Insgesamt liegt für die in der Leitlinie benannten Off-label-Therapien für die PN nur sehr wenig Evidenz vor. Die Datenlage umfasst z.T. nur einzelne Fallserien oder Fallberichte. Auch das IQWiG-Methodenpapier schreibt einer derartigen Datenlage lediglich eine minimale qualitative Ergebnissicherheit zu [2]. Für die Therapie der PN existierte bisher keine qualitativ hochwertige Evidenz. Insbesondere die genannten Off-Label-Systemtherapeutika sind überwiegend mit schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet. Aufgrund mangelnder Verträglichkeit ist ihr Einsatz bei einem Großteil der typischen PN-Patienten auch auf Grund ihres typischerweise höheren Alters und vorliegender Komorbiditäten stark eingeschränkt. Hinzu kommt, dass Off-Label-Therapien nicht regelhaft erstattungsfähig sind. Inwieweit Off-Label-Therapien überhaupt zweckmäßig sein können, ist Gegenstand aktueller Diskussionen.</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>In dem hier vorliegenden Fall stellen diese Therapien im Rahmen der Nutzenbewertung keine zweckmäßigen Komparatoren dar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine</p> | |
| S. I.14 | <p>Hintergrundtherapie mit TCS</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass stark bis sehr stark wirksame TCS nicht im Rahmen der Hintergrundtherapie erlaubt waren:</p> <p><i>„Die Hintergrundtherapie mit TCS war jedoch zum einen auf Präparate mit schwacher bis mittelstarker Wirkstärke beschränkt, weshalb stark bis sehr stark wirksame TCS im Vorfeld der Studie runterdosierte werden mussten. Die Leitlinienempfehlungen nehmen jedoch hinsichtlich der Wirkstärke keine Einschränkung vor oder schließen sogar explizit auch solche mit höherer Potenz ein. Zum anderen war die Fortführung der Behandlung mit TCS während der Studie nur zulässig, wenn diese mindestens 14 Tage vor Studienbeginn stabil angewendet wurde. Während der Studie durfte</i></p> | <p>Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die in den Studien durchgeführte Begleit- und Notfallmedikation eine nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gründe für diese Unsicherheiten liegen in Einschränkungen hinsichtlich des Einsatzes topischer Glukokortikoide sowie des nicht erlaubten Einsatzes einer UV-B-Phototherapie.</p> <p>Im Rahmen der Begleitmedikation war der Einsatz topischer Glukokortikoide auf schwach bis mittelstark wirksame Präparate limitiert. Stark bis sehr stark wirksame TCS durften nur als so</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p><i>das verwendete Präparat, die Dosierung oder die Frequenz nicht verändert werden.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Bei allen Patienten in den Studien PRIME und PRIME2 wurden bereits in der Vergangenheit zahlreiche Behandlungsversuche mit topischen und systemischen Therapien für die PN durchgeführt. Ein weiterer Therapieversuch mit den bereits verwendeten Therapien, die zu keinem Erfolg führten, muss demnach gut abgewogen werden.</p> <p>Die Patienten konnten in den beiden Studien PRIME und PRIME2 eine bestehende Therapie, die im Vorfeld patientenindividuell nach Ermessen des Arztes eingestellt wurde, mit schwach bis mittelstark wirksamen TCS oder mit TCI als Hintergrundtherapie weiterführen, was bei 60,9% bzw. 56,3% in den Studien PRIME und PRIME2 der Fall war. Zusätzlich wurde Sorge getragen, dass alle Patienten ihre bisherige Basistherapie mit Emollienzien fortführen.</p> <p>Bestand bei Patienten der Bedarf einer Therapieeskalation, konnte (sofern medizinisch ratsam) jederzeit eine Notfalltherapie mit stark oder sehr stark wirksamen TCS oder TCI zum Einsatz kommen. Dies</p> | <p>genannte Notfalltherapie eingesetzt und dabei auch – möglichst erst 14 Tage nach Studienbeginn - eskaliert werden. Ferner waren Dosisanpassungen der TCS außerhalb einer Notfalltherapie nicht vorgesehen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten, die 14 Tage vor Studienbeginn nicht stabil auf ein TCS eingestellt waren, wurde die entsprechende Behandlung abgesetzt, so dass ein wesentlicher Teil der Studienteilnehmenden keine TCS-Therapie erhielt. Es bleibt unklar, in welchem Umfang dies ausreichend damit begründet werden kann, dass gemäß Einschlusskriterien eine mindestens 2-wöchige Therapie mit mittelstarken bis sehr starken TCS in der Vergangenheit erfolglos gewesen oder die Anwendung von TCS kontraindiziert sein musste. Es ist aber davon auszugehen, dass für einen Teil dieser therapierefraktären Patientinnen und Patienten keine weitere TCS-Therapie angezeigt war, da diese gemäß Leitlinie explizit nur als kurzfristige Behandlungsoption des chronischen Pruritus bei steroidresponsiver Dermatose und entzündlichen Kratzläsionen empfohlen wird.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>war unabhängig davon, ob die Patienten während der Studie eine stabile TCS-Dosis erhielten. Die von den Leitlinien eingeschlossenen TCS mit höherer Potenz sind somit im Rahmen der Notfalltherapie abgedeckt. Generell sollten höherpotente TCS, insbesondere der Klasse IV, aufgrund von Nebenwirkungen nicht dauerhaft angewendet werden. Für vorübergehende Anwendungen, wie im Rahmen einer medizinisch notwendigen Therapieeskalation, sind sie aber indiziert.</p> <p>In einer retrospektiven Analyse der Behandlungsmuster für chronische Prurigo und chronischen Pruritus unter Verwendung anonymisierter Versorgungsdaten wurde berichtet, dass nur 60,9% der Patienten mit chronischer Prurigo im Jahr 2010 mindestens eine Arzneimittelverschreibung erhalten hatten [3]. Die Beobachtung in den Studien entspricht somit der Versorgungsrealität und stellt daher eine adäquate Behandlung im Sinne von BSC dar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Handhabung der Hintergrund- und Notfalltherapie entspricht der Versorgungsrealität in dieser bislang stark unterversorgten</p> | <p>Insgesamt scheinen die unterstützenden Behandlungsmethoden für die Patientinnen und Patienten nicht vollständig ausgeschöpft worden zu sein, so dass Zweifel bestehen, inwieweit die in den</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------|---|--|
| | Indikation und stellt daher eine adäquate Behandlung im Sinne von BSC dar. | Studien durchgeführte Begleit- und Notfallmedikation zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis dem aktuellen Therapiestandard entspricht. |
| S. I.14, S. I.15 | <p>Notfalltherapie als Teil der zVT</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG vertritt die Meinung, dass die Notfalltherapie nicht als Teil von BSC anzusehen sei:</p> <p><i>„Eine Therapieanpassung z. B. im Hinblick auf die Dosierung, wie sie in den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt ist, war entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll in beiden Studien nur möglich, indem eine Notfalltherapie eingeleitet wurde.“</i></p> <p><i>„Gemäß Studienprotokoll war eine Notfalltherapie z. B. bei unerträglichen Symptomen indiziert und sollte nach Möglichkeit frühestens 14 Tage nach Behandlungsbeginn eingeleitet werden. Die Studienbehandlung durfte fortgeführt werden.“</i></p> | Es wird auf die Kommentierung in der Zeile darüber verwiesen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>„Unter Berücksichtigung von Hintergrund- und Notfalltherapie standen in den Studien zwar TCS jeglicher Wirkstärke und TCI zur Verfügung, jedoch stellt eine Notfalltherapie keine adäquate Therapie im Sinne einer BSC dar.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die Notfalltherapie ein integraler Bestandteil von der bestmöglichen, patientenindividuellen, begleitenden Behandlung. Sie ermöglicht den flexiblen und patientenindividuellen Zugang zu stärker wirksamen TCS für Patienten mit Eskalationsbedarf. Wie bereits oben beschrieben, konnten die Patienten in den Studien PRIME und PRIME2 eine bestehende Therapie mit für die Dauertherapie geeigneten schwach bis mittelstark wirksamen TCS oder mit TCI fortführen, aber bei Bedarf, unabhängig davon, ob eine dauerhafte TCS-Therapie erfolgte, eine Notfalltherapie mit stark bis sehr stark wirksamen TCS erhalten. Dieses rationale Zusammenspiel aus Hintergrund- und Notfalltherapie bildet die reale Versorgungssituation gut ab. Die Patienten konnten die Notfalltherapie zu jedem Zeitpunkt in den Studien erhalten, es wurde lediglich geraten, eine Notfalltherapie erst ab 14 Tagen nach Studienbeginn einzuleiten. Nichtsdestotrotz</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>lag die Entscheidung über Zeitpunkt sowie Notwendigkeit einer Therapieeskalation im Ermessen der Prüfarzte, der Handlungsspielraum wurde somit nicht eingeschränkt.</p> <p>Für die Patienten in den Studien PRIME und PRIME2 war es somit möglich, patientenindividuell eine Therapieanpassung zu erhalten, sofern diese notwendig war. Diese Möglichkeit wurde in den Studien auch wahrgenommen. Ein solches Vorgehen, bei dem die Patienten nicht durchgehend TCS der stärksten Klasse erhalten, aber diese erhalten können, sofern Bedarf besteht, entspricht dem üblichen Vorgehen in der Versorgungsroutine. Aus diesem Grund ist aus Sicht von Sanofi die Möglichkeit einer Notfalltherapie ein integraler Bestandteil einer bestmöglichen, patientenindividuellen, begleitenden Behandlung., vor allem bei diesem umfänglich und heterogen vorbehandelten Patientenkollektiv. Dementsprechend ist die Behandlung, die im Rahmen der Hintergrund- und Notfalltherapie in der Studien PRIME und PRIME2 möglich war, eine adäquate Umsetzung der zVT in diesem Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | Die Möglichkeit, bei Eskalationsbedarf über die Hintergrundtherapie hinaus eine Notfalltherapie zu erhalten, welche in den Studien PRIME und PRIME2 auch genutzt wurde, stellt einen Teil der adäquaten Behandlung im Kontrollarm dar und entspricht der Versorgungsrealität. Dementsprechend ist auch die Notfalltherapie Bestandteil von BSC und die Umsetzung der zVT ist gegeben. | |
| S. I.15 | <p>Basistherapie mit Emollienzien</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG bemängelt Einschränkungen der Basistherapie mit Emollienzien:</p> <p><i>„Mit Ausnahme der Anwendung von Produkten mit juckreizlindernden Inhaltsstoffen waren grundsätzlich alle Arten von Emollienzien erlaubt. Verschreibungspflichtige Emollienzien und solche mit bestimmten Zusätzen (wie z. B. Ceramid, Hyaluronsäure, Urea, Menthol, Polidocanol oder Filaggrin abbauenden Produkten) durften jedoch nur dann eingesetzt werden, wenn diese bereits vor dem Screening stabil angewendet wurden.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> | Hinsichtlich der Emollienzien war eine Initiierung einer Therapie mit einem verschreibungspflichtigen Emollienz oder der Wechsel des Emollienz während der Studie nicht vorgesehen. Eine stabile topische Basistherapie der seit mindestens 3 Monaten bestehenden Prurigo nodularis war jedoch Voraussetzung für eine Studienteilnahme und sollte auch im Studienverlauf als Begleitbehandlung fortgeführt werden. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Eine adäquate Basistherapie mit Emollienzien stellt eine qualifizierte grundlegende Komponente der Dermatotherapie der PN dar und war dementsprechend in den Studien PRIME und PRIME2 obligatorisch. Die Patienten sollten hierbei ihre übliche Basistherapie fortführen. Es handelt sich bei den Patienten um ein umfänglich und heterogen vortherafiertes Patientenkollektiv. Es ist also davon auszugehen, dass die bei Studienbeginn eingestellte Therapie jeweilig bereits die patientenindividuell optimierte Wahl darstellt, die in den Studien fortgeführt wurde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Basistherapie mit Emollienzien ist ein integraler Bestandteil der adäquaten Therapie der PN. Die Umsetzung in den Studien, bei der die Patienten ihre übliche Therapie in der Studie weiterführen sollen, bildet die Versorgungsrealität für diese bereits umfänglich und vielfältig vorbehandelten Patienten ab</p> | <p>Insgesamt scheinen die unterstützenden Behandlungsmethoden für die Patientinnen und Patienten nicht vollständig ausgeschöpft worden zu sein, so dass Zweifel bestehen, inwieweit die in den Studien durchgeführte Begleit- und Notfallmedikation zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis dem aktuellen Therapiestandard entspricht. Trotz dieser deutlichen Unsicherheiten können die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 sowie der Metaanalyse beider Studien als hinreichende</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen und somit für die Nutzenbewertung herangezogen werden. |
| S. I.16 | <p>Nutzung von Notfalltherapie und verbotener Medikation</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG vertritt die Auffassung, dass der Einsatz von Notfall- oder verbotener Medikation im Vergleichsarm auf zu starke Einschränkungen in der Hintergrundtherapie hinweisen würden:</p> <p><i>„Die Einschränkungen der regelhaften Versorgung in den Studien spiegeln sich – neben dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Notfalltherapie im Placeboarm – auch in der Anwendung von in der Studie verbotener Medikationen wider: In der Studie PRIME erhielten 17,1 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm eine verbotene Medikation – im Vergleich zu 5,3 % im Dupilumab-Arm. In der Studie PRIME2 betrug der Anteil 11,0 % (Placebo) gegenüber 3,8 % (Dupilumab).“</i></p> | <p>„Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die in den Studien durchgeführte Begleit- und Notfallmedikation eine nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gründe für diese Unsicherheiten liegen in Einschränkungen hinsichtlich des Einsatzes topischer Glukokortikoide sowie des nicht erlaubten Einsatzes einer UV-B-Phototherapie.</p> <p>Im Rahmen der Begleitmedikation war der Einsatz topischer Glukokortikoide auf schwach bis mittelstark wirksame Präparate limitiert. Stark bis sehr stark wirksame TCS durften nur als so genannte Notfalltherapie eingesetzt und dabei auch – möglichst erst 14 Tage nach Studienbeginn - eskaliert werden. Ferner waren</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Eine Einschränkung in der regelhaften Versorgung besteht aus Sicht von Sanofi in den Studien nicht. Wie bereits beschrieben, ist die Möglichkeit der Therapieeskalation in Form einer Notfalltherapie ein integraler Bestandteil der Behandlung (BSC) von Patienten mit PN. Das umfangreich und vielfältig vorbehandelte Patientenkollektiv hat bereits viele erfolglose Therapieversuche, oft auch mit Off-Label Therapien, hinter sich. Da in diesem Anwendungsgebiet insgesamt keine zufriedenstellenden und ausreichend wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung stehen, können TCS bei Patienten, die bereits in der Vergangenheit auf diese nicht angesprochen haben, dennoch aus Mangel an Alternativen weiterhin einen Bestandteil der Behandlung darstellen. Da stark bis sehr stark wirksame TCS nicht zur Dauertherapie indiziert sind, wurden diese nur bei Bedarf als Notfalltherapie in den Studien eingesetzt. Daher entspricht die Behandlung im Rahmen der Hintergrund- und Notfalltherapie in den Studien PRIME und PRIME2 einer adäquaten Umsetzung der zVT in diesem Anwendungsgebiet.</p> <p>Die Nutzung der Notfalltherapie stellt dementsprechend im Zusammenspiel mit der Hintergrundtherapie die adäquate Versorgung der Patienten sicher.</p> | <p>Dosisanpassungen der TCS außerhalb einer Notfalltherapie nicht vorgesehen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten, die 14 Tage vor Studienbeginn nicht stabil auf ein TCS eingestellt waren, wurde die entsprechende Behandlung abgesetzt, so dass ein wesentlicher Teil der Studienteilnehmenden keine TCS-Therapie erhielt. Es bleibt unklar, in welchem Umfang dies ausreichend damit begründet werden kann, dass gemäß Einschlusskriterien eine mindestens 2-wöchige Therapie mit mittelstarken bis sehr starken TCS in der Vergangenheit erfolglos gewesen oder die Anwendung von TCS kontraindiziert sein musste. Es ist aber davon auszugehen, dass für einen Teil dieser therapieresistenten Patientinnen und Patienten keine weitere TCS-Therapie angezeigt war, da diese gemäß Leitlinie explizit nur als kurzfristige Behandlungsoption des chronischen Pruritus bei steroidresponsiver Dermatitis und entzündlichen Kratzläsionen empfohlen wird.“</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Aufgrund der insgesamt weder ausreichenden noch zufriedenstellenden Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet vor der Zulassung von Dupilumab, ist nicht auszuschließen, dass bei Patienten in Einzelfällen aufgrund Alternativlosigkeit aus Verzweiflung auf Off-Label-Systemtherapien zurückgegriffen wird. Wie bereits oben beschrieben, sind diese jedoch nicht Teil der Regelversorgung und damit auch nicht zweckmäßig.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Nutzung der Option, eine Notfalltherapie zu erhalten, stellt keinen Hinweis auf unzureichende Behandlung in der Hintergrundtherapie dar. Im Gegenteil: Sie spiegelt vielmehr im Zusammenspiel mit der Hintergrundtherapie eine adäquate Umsetzung der zVT wider.</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| S. I.15 | <p>UV-B-Phototherapie</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG vertritt die Auffassung, dass die UV-B-Phototherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet als Teil von BSC anzusehen sei:</p> <p><i>„Abweichend von der Argumentation des pU wird – wenn auch mit einem niedrigeren Empfehlungsgrad im Vergleich zu den TCS – in den Leitlinien eine Empfehlung für eine UV-B-Phototherapie ausgesprochen. Eine UV-B-Phototherapie sollte daher wie in den Hinweisen des G-BA beschrieben im Rahmen einer BSC zum Einsatz kommen können.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>In der deutschen S2k-Leitlinie [4] wird eine UV-Phototherapie für die Behandlung der Prurigo nodularis als mögliche Therapieoption angegeben. Wie das IQWiG aber bereits selbst darstellt, ist diese Empfehlung mit einem niedrigeren Empfehlungsgrad als die TCS belegt. Wie bereits im Dossier dargestellt (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3G), liegt für die UV-B-Phototherapie im Anwendungsgebiet PN nur sehr schwache Evidenz basierend auf wenigen Fallserien</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>und Fallberichten vor [5, 6]. Aufgrund von Unverträglichkeiten und anderen Einschränkungen ist die UV-Therapie bei vielen Patienten nicht anwendbar.</p> <p>Insgesamt ist die UV-Therapie in der Indikation PN in der Regel nicht ausreichend wirksam. Das Eindringen von kurzweiliger UVB-Strahlung in die durch Fibrosen und Hyperkeratosen geprägten PN-Läsionen [7-9] ist uneinheitlich und nicht ausreichend tief. Um einen Behandlungseffekt erzielen zu können, wäre dadurch eine mehrmonatige, zeitintensive Behandlung notwendig [10]. Die Langzeit-UV-Exposition wiederum geht mit erhöhtem Risiko für Photokarzinogenese einher [11-13]. Sowohl UVA-, als auch UVB-Strahlung ist mit einer Zunahme von Hautschäden, Hautalterung und Hautkrebsrisiko assoziiert [12-14]. Da die Inzidenz von Hautkrebs mit höherem Alter ansteigt [14] und es sich bei Patienten mit Prurigo nodularis zu einem großen Teil um ältere Menschen handelt (in Europa wird das mediane Alter mit 64 Jahren angegeben [15]), besteht insbesondere für diese Patientenpopulation ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer Phototherapie. Aus diesen Gründen ist die Anwendung der Phototherapie in der Versorgungsroutine sowohl bei der</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>Behandlung der Prurigo nodularis, als auch generell bei der Behandlung von chronischem Pruritus, sehr gering [16]. Im Jahr 2010 erhielten nur ca. 5,8 % der Patienten mit chronischer Prurigo eine Phototherapie [3].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die UV-B-Phototherapie stellt aus den oben beschriebenen Gründen und vor allem aufgrund der untergeordneten Relevanz im Behandlungsalltag keinen regelhaften essenziellen Bestandteil der patientenindividuellen bestmöglichen begleitenden Therapie in diesem Anwendungsgebiet dar.</p> | <p>Des Weiteren ist das Verbot einer UV-B-Phototherapie kritisch zu sehen, da es im Widerspruch zu den Empfehlungen der aktuellen S2k-Leitlinie steht. Diese Therapieoption hätte im Rahmen der Studien nicht ausgeschlossen werden dürfen, da ihre Wirksamkeit bei inflammatorischen Dermatosen grundsätzlich belegt ist.</p> |
| S. I.16 | <p>Eignung der Studien PRIME und PRIME2</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG vertritt die Auffassung, dass die Studien PRIME und PRIME2 nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet seien:</p> <p><i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist in den vorgelegten Studien PRIME und PRIME2 daher nicht umgesetzt und es liegen</i></p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p><i>keine Daten vor, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet sind.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um kontrollierte, randomisierte Studien mit einem Dupilumab- und einem Kontrollarm. In beiden Armen bestand die Studientherapie neben Dupilumab bzw. Placebo aus einer Hintergrundtherapie und Notfalltherapie. Die Hintergrundtherapie bestand aus einer Basistherapie mit Emollienzien und zusätzlich der Möglichkeit, eine im Vorfeld patientenindividuell eingestellte, stabile Therapie mit schwach bis mittelstark wirksamen topischen Kortikosteroiden oder mit topischen Calcineurininhibitoren fortzuführen. Bei weiterem Eskalationsbedarf konnten stark bis sehr stark wirksame TCS oder TCI zum Einsatz kommen. Somit sind die Therapien, die für PN per Zulassung verfügbar und zweckmäßig sind durch die Hintergrund- und Notfalltherapie umgesetzt und die Versorgungsrealität ist adäquat abgebildet, Die Studien PRIME und PRIME2 sind somit geeignet, um einen Zusatznutzen für Dupilumab abzuleiten.</p> | <p>Insgesamt scheinen die unterstützenden Behandlungsmethoden für die Patientinnen und Patienten nicht vollständig ausgeschöpft worden zu sein, so dass Zweifel bestehen, inwieweit die in den Studien durchgeführte Begleit- und Notfallmedikation zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis dem aktuellen Therapiestandard entspricht. Trotz dieser deutlichen Unsicherheiten können die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 sowie der Metaanalyse beider Studien als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen und somit für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Patienten erhalten eine in diesem Anwendungsgebiet bestmögliche begleitende Therapie, welche eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten zVT – BSC – darstellt. Die Studien PRIME und PRIME2 sind damit geeignet, um einen Zusatznutzen für Dupilumab abzuleiten.</p> | |
| S. II.8 | <p>ICD-10-Code als Aufgreifkriterium für die Kassendatenanalyse</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Erfassung von Patienten für die Kassendatenanalyse über den für die Prurigo nodularis spezifischen ICD-10-Code L28.1 mit Unsicherheiten behaftet sei:</p> <p><i>„Der pU berücksichtigt durch die Auswahl der Aufgreifkriterien ausschließlich die Patientinnen und Patienten, die eine dokumentierte ICD-10-Diagnose L28.1 aufweisen. Der pU merkt selbst an, dass die Terminologie der chronischen Prurigo, inklusive der Prurigo nodularis – trotz des Versuchs der Vereinheitlichung einer Definition und Terminologie der Erkrankung im Jahr 2018 [6] –, noch immer teils uneinheitlich ist. Die Erfassung von Patientinnen und</i></p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p><i>Patienten mit Prurigo nodularis allein über den ICD-10-Code L28.1 ist deswegen auch noch heute mit Unsicherheit behaftet.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Bei der Herleitung der Zielpopulation wurde der ICD-10-Code L28.1 herangezogen, welcher spezifisch für die Diagnose Prurigo nodularis ist. Wie auch im Dossier bereits dargelegt (siehe Abschnitt 3.2 in Modul 3G) und vom IQWiG in der Nutzenbewertung aufgegriffen, besteht bei der Codierung von Erkrankungen unter dem Oberbegriff chronische Prurigo aufgrund der erst vor einigen Jahren konkretisierten Nomenklatur sowie dem Auftreten von Mischformen gewisse Unsicherheiten [17].</p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab bezieht sich explizit auf die noduläre Ausprägung der chronischen Prurigo, die Prurigo nodularis, welche dem spezifischen ICD-10-Code L28.1 zugeordnet ist. Formal kann dementsprechend für die Herleitung der Zielpopulation für Dupilumab nur der ICD10-code L28.1, welcher eindeutig der Erkrankung Prurigo nodularis zugeordnet werden kann, herangezogen werden. Aufgrund der angesprochenen Unschärfe in der Terminologie und damit verbundener</p> | <p>Aufgrund der teilweise uneinheitlichen Definition und Terminologie der Erkrankung Prurigo nodularis, ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Ober- und Untergrenze mit Unsicherheit behaftet. Durch Unterschiede in der Operationalisierung der Schweregrade in den vorgelegten Studien gegenüber der GKV-Routinedatenanalyse, ist insbesondere unklar, inwieweit auch Erwachsene mit leichteren Schweregraden in die Schätzung eingeschlossen wurden. Darüber hinaus könnte einigen Patientinnen und Patienten nicht der ICD-10-Code L28.1 für <i>Prurigo nodularis</i> zugeteilt worden sein, sondern die ICD-10-Diagnose L28.2 für <i>Sonstige Prurigo</i>.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Unsicherheiten in der Codierung der Erkrankung ist es denkbar, dass die auf Basis des ICD-10-Code L28.1 hergeleitete Zielpopulation zu einer gewissen Unterschätzung der Prävalenz führt.</p> <p>Nichtsdestotrotz liefert nur die Verwendung des ICD-10-Codes L28.1 gesicherte Angaben über die Anzahl der Patienten, die an Prurigo nodularis leiden und sich also im Anwendungsgebiet für Dupilumab befinden. Im Dossier wurde daher L28.1 in der dargestellten Kassendatenanalyse zur Bestimmung der Prävalenz und Herleitung der Zielpopulation verwendet. Diese Zahlen eignen sich am besten, um die Fragestellung der Größe der Zielpopulation für Dupilumab zu klären. Aus Sicht von Sanofi stellt dies das formal richtige Vorgehen dar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| S. II.8 | <p>Prävalenz der Prurigo nodularis</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die in der von Sanofi beauftragten Kassendatenanalyse ermittelte Prävalenz nicht mit den Prävalenzen aus früheren Studien zur Prävalenz der PN in Deutschland übereinstimmt:</p> <p><i>„Gegenüber früheren Studien zur Prävalenz von Prurigo nodularis in Deutschland (Augustin et al. (2021) 0,04 %; Ständer et al. (2020) 0,1 %) ist die vom pU ermittelte Prävalenz deutlich geringer (eigene Berechnung: 0,019 %). Ohne weitere Informationen bleibt unklar, warum die Prävalenzangaben so deutlich voneinander abweichen.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Unterschiede zu Prävalenzen der PN, welche in Publikationen zur Prävalenz und Inzidenz der PN veröffentlicht sind, lassen sich durch die gewählten Aufgreifkriterien erklären; insbesondere durch den Erhebungszeitraum und die Verwendung des M2Q-Kriteriums.</p> <p>Die im Dossier dargestellte Kassendatenanalyse beruht auf der Nutzung des ICD-10-Codes L28.1 sowie auf der Nutzung des M2Q-</p> | <p>Es wird auf die Kommentierung in der Zeile darüber verwiesen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Kriteriums. Dies bedeutet, dass für die in die Analyse eingeschlossenen Patienten in zwei unterschiedlichen Quartalen eine PN-Diagnose gestellt wurde.</p> <p>Im Gegensatz dazu basiert, wie im Dossier in Abschnitt 3.2, Modul 3G erwähnt, die publizierte Prävalenz von 0,1 % in der Veröffentlichung von <i>Ständer et al. (2020)</i> auf Versicherten mit mindestens nur einer PN-Diagnose (basierend auf dem ICD-10-Code L28.1) im gesamten Zeitraum von 2012 – 2015. Inzidente Fälle wurden also in den Folgejahren als prävalent angenommen [18].</p> <p>Analog wurden in der Veröffentlichung von Augustin et al. (2021) alle Patienten mit mindestens einer Diagnose von PN im Jahr 2010 eingeschlossen [17]. Dementsprechend ist eine leichte Abweichung der Prävalenz in diesen Literaturstellen im Vergleich zu der im Dossier dargestellten Kassendatenanalyse unter Nutzung des M2Q-Kriteriums, nachvollziehbar.</p> <p>Das M2Q-Kriterium ist ein etabliertes Kriterium für chronische Erkrankungen und ist somit für die Patientenpopulation mit mittelschwerer bis schwerer PN anzuwenden. Die Nutzung des M2Q-Kriteriums wurde auch vom IQWiG in früheren Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert und wurde daher bei der Kassendatenanalyse</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------|---|---|
| | <p>zur Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet PN herangezogen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine</p> | |
| S. II.8 S. II.9 | <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass Unsicherheiten bestehen, ob der Schweregrad der PN der Patienten in der Kassendatenanalyse aufgegriffen wird:</p> <p><i>„Den vom pU in Modul 4 G herangezogenen Studien PRIME und PRIME2 lassen sich andere Kriterien für die Operationalisierung einer mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis entnehmen (u. a. Minimum von insgesamt 20 Prurigo-nodularis-Läsionen an beiden Beinen und / oder beiden Armen und / oder Rumpf bei Screening und an Tag 1). Diese Operationalisierung des Schweregrades stimmt mit der Einteilung gemäß des Klassifikationsschemas Investigator Global Assessment of Prurigo nodularis Stage (IGA-PN-S) überein, welches die mittelschwere Prurigo nodularis (Grad 3) mit 20 bis 100 Prurigo-nodularis-Läsionen und die schwere Prurigo nodularis (Grad 4) mit</i></p> | Die Ausführungen zur Unsicherheit der Kassendaten werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>≥ 100 Prurigo-nodularis- Läsionen definiert. Da diese Kriterien in der GKV-Routinedatenanalyse nicht angewendet werden konnten, ist unklar, inwieweit auch Patientinnen und Patienten mit leichteren Schweregraden eingeschlossen wurden.“</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Wie das IQWiG richtig anmerkt, wird der Schweregrad der PN üblicherweise anhand des IGA-PN-S und somit der Anzahl der PN-Läsionen operationalisiert. Solche Daten sind allerdings nicht im Rahmen von Routinedatenanalysen verfügbar. Daher wurden für die Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet Behandlungsmuster herangezogen, um den Schweregrad bestmöglich abzubilden. Die in der Kassendatenanalyse gewählten Behandlungsmuster sind aus Sicht von Sanofi geeignet, um die Schweregrade mittelschwer bis schwer aufzugreifen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Dupilumab (Prurigo nodularis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 03.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6534/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-915.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden Version 6.1. [Zugriff: 06.07.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
3. Ständer S, Garbe C, Hagenström K, Petersen J, Zeidler C, Augustin M (2022): Healthcare Utilization and Treatment Patterns in Patients with Chronic Prurigo and Chronic Pruritus in Germany. *Dermatology*; 238(4):753-61.
4. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. (2022): AWMF: S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-048I_S2k_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus_2022-09.pdf.
5. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Kishimoto S (2007): Narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with recalcitrant nodular prurigo. *J Dermatol*; 34(10):691-5.
6. Hann SK, Cho MY, Park YK (1990): UV treatment of generalized prurigo nodularis. *Int J Dermatol*; 29(6):436-7.
7. Kowalski EH, Kneiber D, Valdebran M, Patel U, Amber KT (2019): Treatment-resistant prurigo nodularis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*; 12:163-72.
8. Weigelt N, Metze D, Ständer S (2010): Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. *J Cutan Pathol*; 37(5):578-86.
9. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S (2018): Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta Derm Venereol*; 98(2):173-9.
10. Arrieta A, Jaka A, Del Alcázar E, Blanco M, Carrascosa JM (2021): Phototherapy for Prurigo Nodularis: Our Experience and a Review of the Literature. (Fototerapia en el prurigo nodular. Experiencia propia y revisión de la literatura.). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*; 112(4):339-44.
11. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. (2019): European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*; 99(5):469-506.
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015): S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. [Zugriff: 21.01.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-029I_S1_UV-Phototherapie_Photochemotherapie_2015-08-abgelaufen.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Lichttherapie, Tabletten und Spritzen. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-tabletten-und-spritzen.html>.

14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2021): S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs. [Zugriff: 14.02.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-052OLI_S3_Praevention-Hautkrebs_2021-09.pdf.
15. Pereira MP, Hoffmann V, Weisshaar E, Wallengren J, Halvorsen JA, Garcovich S, et al. (2020): Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(10):2373-83.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Difelikefalin (D-854). [Zugriff: 18.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-887/2023-02-06_Wortprotokoll_Difelikefalin_D-854.pdf.
17. Augustin M, Garbe C, Hagenström K, Petersen J, Pereira MP, Ständer S (2021): Prevalence, incidence and presence of comorbidities in patients with prurigo and pruritus in Germany: A population-based claims data analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 35(11):2270-6.
18. Ständer S, Ketz M, Kossack N, Akumo D, Pignot M, Gabriel S, et al. (2020): Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. *Acta Derm Venereol*; 100(18):adv00309.

5.2 Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 20.07.2023 |
| Stellungnahme zu | Dupilumab (Dupixent®) |
| Stellungnahme von | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Am 03.07.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet Prurigo nodularis.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Dupilumab wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen.</p> <p>Nicht erfolgt ist hingegen eine Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen. Aus Sicht von GSK können betroffene Patienten⁴ bzw. deren Organisationen wertvolle Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen.</p> | <p>Die Ausführungen zur Einbindung fachlicher Berater und von Patientenvertretern werden zur Kenntnis genommen.</p> |

⁴ Dieser Text schließt prinzipiell alle Geschlechter mit ein. Zur besseren Lesbarkeit wird jedoch nur eine Geschlechtsform verwendet – welche das ist, liegt im Ermessen derjenigen, die den Text verfasst haben.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| GSK begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und Betroffenen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft durchzuführen. | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

5.3 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

| | |
|-------------------|-----------------------------------|
| Datum | 19.07.2023 |
| Stellungnahme zu | Dupilumab (DUPIXENT®) |
| Stellungnahme von | <i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>MSD Sharp & Dohme GmbH betreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel für die chronischen immuninflammatorischen Hauterkrankungen, und nimmt im Verfahren zu Dupilumab wie folgt Stellung.</p> <p>Am 03. Juli 2023 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Dupilumab (Hauterkrankungen) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1].</p> <p>Der pU reichte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein Nutzendossier für das Anwendungsgebiet ein: „Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“ [2].</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG merkt an [1], dass es möglich ist, dass weitere Patientinnen und Patienten in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen, bei denen beispielsweise die ICD-10-Diagnose L28.2 (Sonstige Prurigo) dokumentiert wurde.</p> | <p>Aufgrund der teilweise uneinheitlichen Definition und Terminologie der Erkrankung Prurigo nodularis, ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Ober- und Untergrenze mit Unsicherheit behaftet. Durch Unterschiede in der Operationalisierung der Schweregrade in den vorgelegten Studien gegenüber der GKV-Routinedatenanalyse, ist insbesondere unklar, inwieweit auch</p> |

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p><u>Anmerkung:</u> Aus Sicht von MSD, die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation erfolgte gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet [2], das ausschließlich Prurigo nodularis umfasst, die mit einem ICD-10-Code L28.1 kodiert wird, daher ist die Vorgehensweise des pU sachgerecht.</p> | <p>Erwachsene mit leichteren Schweregraden in die Schätzung eingeschlossen wurden. Darüber hinaus könnte einigen Patientinnen und Patienten nicht der ICD-10-Code L28.1 für <i>Prurigo nodularis</i> zugeteilt worden sein, sondern die ICD-10-Diagnose L28.2 für <i>Sonstige Prurigo</i>.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023). Dupilumab (Prurigo nodularis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG-Berichte Nr. 1589. Stand: 28.06.2023. [Zugriff: 17.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6534/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-915.pdf.
2. Sanofi (2023). Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung. Stand: April 2023. [Zugriff: 17.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

5.4 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 23. Juli 2023 |
| Stellungnahme zu | Dupilumab (Prurigo nodularis), Nr. 1589, A23-24, Version 1.0, Stand: 28.06.2023 |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de) |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><u>Einleitung</u></p> <p>Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin(IL)-4 und IL-13 hemmt. Den IL-4-Signalweg hemmt Dupilumab über den Typ-I-Rezeptor (IL-4Rα/γc) und sowohl den IL-4- als auch den IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie atopische Dermatitis, Asthma, Prurigo nodularis und eosinophile Ösophagitis. 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).</p> <p>Dupilumab erhielt im Dezember 2022 eine Zulassungserweiterung zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen (1).</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Dupilumab in dieser Indikation bewertet.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | |
|--|---|---|---|--|--------------------|--|
| | <p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dupilumab.</p> <table border="1" data-bbox="331 699 1202 999"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 699 790 791">Indikation</th> <th data-bbox="790 699 1202 791">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 791 790 999">mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt</td> <td data-bbox="790 791 1202 999">BSC^{b,c}</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer BSC können eine topische Basistherapie zur Hautpflege, topische Glukokortikoide sowie eine UV-B-Phototherapie zum Einsatz kommen. Sofern für die Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung (z. B.</p> | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt | BSC ^{b,c} | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |
| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | | | | | |
| mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt | BSC ^{b,c} | | | | | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>verschiedene Dosierungen der topischen Glukokortikoide) indiziert ist, sollte diese vorgenommen werden.</p> <p>c. Im vorliegenden Fall kommen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als im engeren Sinne ZVT im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht (Urteil des BSG vom 22.02.2023, Az.: B 3 KR 14/21 R).</p> <p>Az.: Aktenzeichen; BSC: Best Supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; SGB: Sozialgesetzbuch; UV-B: Ultraviolettstrahlung B</p> <p>Die AkdÄ stimmt der ZVT zu.</p> | |
| | <p><u>Eingereichte Daten</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reichte Daten aus zwei zulassungsrelevanten, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien der Phase III, PRIME und PRIME2 ein (2). Diese Studien waren analog aufgebaut und hatten identische Ein-/Ausschlusskriterien und Einschränkungen der Begleitmedikation.</p> <p>Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit einer vor mindestens drei Monaten diagnostizierten Prurigo nodularis. Gemäß Studienprotokoll mussten die Patientinnen und Patienten in den sieben Tagen vor</p> | <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien PRIME und PRIME2 (jeweils zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie aus Emollienzen und gegebenenfalls topischen Glukokortikoiden und topischen Calcineurin-Inhibitoren) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24 vor.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Behandlungsbeginn eine durchschnittliche Punktzahl von mindestens 7 auf der Worst-Itching-Intensity-Numeric-Rating-Scale (WI-NRS) angegeben haben. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten ein Minimum von insgesamt 20 Prurigo nodularis-Läsionen an beiden Beinen und/oder beiden Armen und/oder Rumpf bei Screening und an Tag 1 aufweisen. Entsprechend der Einschlusskriterien musste zudem eine fehlgeschlagene mindestens zweiwöchige Therapie mit mittelstarken bis sehr starken topischen Glukokortikoiden (TCS) in der Vergangenheit vorliegen oder die Anwendung von TCS medizinisch nicht ratsam sein.</p> <p>Insgesamt wurden in die Studie PRIME 151 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, wovon 75 auf den Dupilumab-Arm und 76 auf den Placeboarm entfielen. PRIME2 umfasste 160 Patientinnen und Patienten; 78 wurden dem Dupilumab-Arm sowie 82 dem Placeboarm zugeteilt.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden während der 24-wöchigen Behandlungsphase gemäß Fachinformation mit Dupilumab behandelt, oder es wurde ein Placebo verabreicht. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine Hintergrundtherapie. An die 24-wöchige Behandlungsphase schloss sich eine 12-wöchige Follow-up-Phase an. Als primärer Endpunkt war die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten in der WI-NRS definiert und wurde in der Studie PRIME nach 24 Wochen und in der Studie PRIME2 nach 12 Wochen</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.</p> <p>Bei einem Eskalationsbedarf während der Studie konnte der Studienarzt eine der folgenden Notfalltherapien in Betracht ziehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stark und sehr stark wirksame TCS • topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI), sofern die Patienten nicht bereits zu Studienbeginn TCI als Hintergrundtherapie erhielten <p>Eine Phototherapie war allerdings nicht erlaubt, entgegen der Leitlinienempfehlungen (3), was ein wesentlicher Kritikpunkt an den Studien ist.</p> <p>Das IQWiG sieht die ZVT in den Studien nicht umgesetzt. Dem muss zugestimmt werden. Aus diesem Grund sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen für Dupilumab in dieser Indikation und geht nicht näher auf die Studienergebnisse ein. Formal ist die Einschätzung des IQWiG korrekt. Dennoch werden hier kurz die Ergebnisse der gepoolten Population der Studien angerissen.</p> <p>Es gab keine Todesfälle in den Studien.</p> <p>Der primäre Endpunkt wurde unter Dupilumab von 63,4 % der Patientinnen und Patienten erreicht, im Vergleich zu 23,4 % unter Placebo, was statistisch signifikant war.</p> | <p>Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit deutlichen Unsicherheiten behaftet, dennoch kann die Therapie im Vergleichsarm als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC angesehen werden. Daher werden die beiden Studien PRIME und PRIME2, sowie die Metaanalyse für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Zusammenfassend liegen in der Kategorie Morbidität zu Woche 24 ausschließlich statistisch signifikante, klinisch relevante Effekte zugunsten von Dupilumab gegenüber Placebo vor. In der Metaanalyse zeigte sich unter Dupilumab gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung des Krankheitssymptoms</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Weiterhin wurden in allen weiteren Endpunkten zur Morbidität in der gepoolten Population statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab gemeldet.</p> <p>Bei den UE zeigt sich eine für Dupilumab günstige Konstellation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Raten für die UE waren für Dupilumab und Placebo in einer vergleichbaren Größenordnung. • Die Raten an schwerwiegenden UE (SUE) waren für Dupilumab und Placebo in einer vergleichbaren Größenordnung (relativ niedrig). • Die Raten an schweren UE waren für Dupilumab und Placebo vergleichbar. • Spezifische UE wurden nicht identifiziert. • Therapieabbrüche waren sehr selten und für Dupilumab und Placebo statistisch nicht unterschiedlich. • Es traten keine UE-bedingten Todesfälle auf. | <p>Läsionen (erhoben mittels PAS) und der Angstsymptomatik bzw. depressiven Symptomatik (erhoben mittels HADS). Bei alleiniger Betrachtung der Studie PRIME konnten auch für die Krankheitssymptome Juckreiz (erhoben mittels WI-NRS), Hautschmerz (erhoben mittels Skin Pain NRS) und Schlafqualität (erhoben mittels Sleep Quality NRS) statistisch signifikante Vorteile von Dupilumab gegenüber Placebo gezeigt werden.</p> <p>Des Weiteren liegen für Dupilumab gegenüber Placebo für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS, PGIC und PGIS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels DLQI) in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Vorteile vor, die ebenfalls als klinisch relevant einzustufen sind.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigten sich bei Betrachtung der Ergebnisse zu SUE und im Detail bei den UEs beim SOC Augenerkrankungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs war in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber Placebo zu beobachten.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die in den placebokontrollierten Zulassungsstudien erzielten Ergebnisse zeigen eine gute Wirksamkeit von Dupilumab, die einen Zusatznutzen erahnen lassen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist als sicher positiv anzusehen. Leider liegen jedoch keine Daten vor, die Dupilumab mit BSC (Best Supportive Care) vergleichen.</p> <p>Das IQWiG hat die gravierenden Mängel in der Umsetzung der ZVT richtig beschrieben. Deswegen ist der Zusatznutzen nicht belegt, obwohl der Wirkstoff in der Indikation Prurigo nodularis das Potenzial für einen Zusatznutzen bietet.</p> <p>Die Prurigo nodularis bereitet ausgeprägte therapeutische Probleme und macht oft den Einsatz von Off-label-Medikation notwendig. Diese hat ein breites Spektrum von Nebenwirkungen. Eine zugelassene weitere Möglichkeit einer systemischen Therapie (z. B. mit Dupilumab) wäre zu begrüßen, deshalb müssten geeignete Daten vorgelegt werden.</p> | <p>In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 24 ausschließlich statistisch signifikante, positive Effekte für Dupilumab gegenüber Placebo. Den Vorteilen in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen keine Nachteile aus den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt können diese Vorteile jedoch wegen der Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht im Ausmaß quantifiziert werden.</p> <p>Aufgrund von hohen und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanten Anteilen an ersetzten Werten wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie PRIME das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Auch für die anderen in der Studie PRIME erfassten Endpunkte sowie den einzigen separat auswertbaren Endpunkt der Studie PRIME2 wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.</p> <p>Auf Ebene der Metaanalyse ergeben sich die Unsicherheiten hinsichtlich der hohen und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteile ersetzter Werte ebenfalls. Folglich wird</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | | <p>die Aussagesicherheit zu allen Endpunkten der Metaanalyse auch als eingeschränkt erachtet.</p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p> |
| | <p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist für Dupilumab bei mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen". Stand: Januar 2023.
2. Yosipovitch G, Mollanazar N, Stander S et al.: Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med* 2023; 29: 1180-1190.
3. Stander S, Zeidler C, Augustin M et al.: S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20: 1386-1402.

5.5 Stellungnahme: Galderma Laboratorium GmbH

| | |
|-------------------|----------------------------|
| Datum | 24. Juli 2023 |
| Stellungnahme zu | Dupilumab / Dupixent® |
| Stellungnahme von | Galderma Laboratorium GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| u.a. Seite 2 | <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 5. Juli 2023 eine Beschlussempfehlung für die Nutzenbewertung zu Dupilumab in der Behandlung Erwachsener mit einer mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorgelegt.</p> <p>In dieser Beschlussempfehlung gibt das IQWiG an, ein Zusatznutzen für Dupilumab in der genannten Indikation sei nicht belegt, indem die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie durch den pharmazeutischen Unternehmer in den zur Nutzenbewertung aufbereiteten klinischen Studien nicht adäquat umgesetzt sei.</p> <p><u>Position Galderma Laboratorium GmbH:</u></p> <p>Entgegen der Einschätzung des IQWiG ist die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt. Ein Zusatznutzen kann anhand der eingereichten klinischen Studien beschlossen werden.</p> <p>In der Beschlussempfehlung ist die Behandlungsrealität nicht hinreichend abgebildet, insbesondere sind die jeweiligen Vortherapien bei nur wenigen unzureichenden zugelassenen Therapiealternativen nicht patientennah ausgelegt.</p> | Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautete zunächst: „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik“.</p> <p>Der G-BA änderte die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Nutzendossiers durch den pharmazeutischen Unternehmer in: Best Supportive Care (BSC), d.h. die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer BSC können eine topische Basistherapie zur Hautpflege, topische Glukokortikoide sowie eine UV-B-Phototherapie zum Einsatz kommen. Sofern für die Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung (z.B. verschiedene Dosierungen der topischen Glukokortikoide) indiziert ist, sollte diese vorgenommen werden (1).</p> <p>Die Prurigo nodularis (PN) ist eine chronische Erkrankung, die einer langfristige Therapielösung mit nachhaltiger Symptomkontrolle und anhaltender Wiederherstellung der Lebensqualität bedarf.</p> <p>Die vor der Zulassung von Dupilumab bestehenden Therapieoptionen sind nicht oder nicht explizit für die Behandlung der PN zugelassen. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass die Patientenversorgung mit diesen Therapieoptionen bislang unzureichend sind (5). In dieser repräsentativen europäischen Umfrage gaben 56,8% der 406 Patienten an, mit der letzten Therapie unzufrieden gewesen zu sein und 9,8% haben trotz aktiver</p> | <p>Im Rahmen der Begleitmedikation war der Einsatz topischer Glukokortikoide auf schwach bis mittelstark wirksame Präparate limitiert. Stark bis sehr stark wirksame TCS durften nur als so genannte Notfalltherapie eingesetzt und dabei auch – möglichst erst 14 Tage nach Studienbeginn - eskaliert werden. Ferner waren Dosisanpassungen der TCS außerhalb einer Notfalltherapie nicht vorgesehen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten, die 14 Tage vor Studienbeginn nicht stabil auf ein TCS eingestellt waren, wurde die entsprechende Behandlung abgesetzt, so dass ein wesentlicher Teil der Studienteilnehmenden keine TCS-Therapie erhielt. Es bleibt unklar, in welchem Umfang dies ausreichend damit begründet werden</p> |

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Erkrankung keine Therapie erhalten. Die häufigsten verordneten Therapien waren Emollienzen, topische Kortikoide und Antihistaminika. Die Patienten lebten bereits seit durchschnittlich sechs Jahren mit der Erkrankung. Die Frage nach der bislang wirksamsten Therapie beantworteten 28,7 % mit „Keine“.</p> <p>Diese Daten weisen darauf hin, dass die bislang verfügbaren Therapieoptionen keine langfristige Kontrolle der Symptome und Läsionen und Linderung des Leidendruckes bei der Mehrzahl der PN-Patienten erreichen konnten.</p> <p>Die aktuelle S2k-Leitlinie zum chronischen Pruritus gibt eine detaillierte Therapieempfehlungen und stufenweises symptomatisch-therapeutisches Vorgehen bei chronischem Pruritus:</p> <p>Die Stufe 1 umfasst allgemeine Therapiemaßnahmen insbesondere rückfettende und hydratisierende Basistherapie sowie nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika (ggf. Hochdosis). Die zweite Stufe empfiehlt symptomatische, ursächlich angepasste Therapien und die dritte Stufe bei unklarer Ursache oder Therapierefraktärität: symptomatische topische und/oder systemische Therapie mit Gabapentinoiden, Antidepressiva und Opioidrezeptor-Antagonisten sowie klinische Studien an spezialisierten Zentren. Begleitendete Therapien werden zusätzlich zu jeder Stufe empfohlen (2).</p> | <p>kann, dass gemäß Einschlusskriterien eine mindestens 2-wöchige Therapie mit mittelstarken bis sehr starken TCS in der Vergangenheit erfolglos gewesen oder die Anwendung von TCS kontraindiziert sein musste. Es ist aber davon auszugehen, dass für einen Teil dieser therapierefraktären Patientinnen und Patienten keine weitere TCS-Therapie angezeigt war, da diese gemäß Leitlinie explizit nur als kurzfristige Behandlungsoption des chronischen Pruritus bei steroidresponsiver Dermatose und entzündlichen Kratzläsionen empfohlen wird.</p> |

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Bei der chronischen Prurigo wird eine Basistherapie mit Emollienzien allein oder in Kombination mit spezifischen topischen, systemischen Wirkstoffen und/oder UV-Phototherapie empfohlen (2). Dies steht im Einklang mit der internationalen Leitlinie für die noduläre Form der chronischen Prurigo, welche die therapeutisch anspruchsvollste und häufigste Unterform ist.</p> <p>Die vom G-BA bestimmte BSC fußt auf diesen Empfehlungen, und beinhaltet auch die UV-Phototherapie, obgleich diese nur einen schwachen Empfehlungsgrad erhalten hat. In der eingangs bereits zitierten Studie zu Versorgungssituation bei PN bewerteten nur 11,1% der Patienten die UV-Therapie als sehr effektiv (5).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer ließ im Rahmen der durchgeführten klinischen Studien PRIME und PRIME2 neben der Gabe von Dupilumab bzw. Placebo auch eine sog. Hintergrundtherapie sowie eine Notfalltherapie zu.</p> <p>Die Hintergrundtherapie konnte anhand von Emollienzien, leicht bis mittelstarke wirksame topische Glukokortikoiden (TCS) sowie topischen Calcineurininhibitoren (TCI) durchgeführt werden. Im Falle eines Eskalationsbedarfs konnten stark bis sehr stark wirksame TCS sowie TCI eingesetzt werden (3).</p> <p>Das IQWiG beschreibt den Ausschluss der starken bis sehr starken TCS von der Hintergrundtherapie sowie den Ausschluss der UV/B-</p> | <p>Hinsichtlich der Emollienzien war eine Initiierung einer Therapie mit einem verschreibungspflichtigen Emollienz oder der Wechsel des Emollienz während der Studie nicht vorgesehen. Eine stabile topische Basistherapie der seit mindestens 3 Monaten bestehenden Prurigo nodularis war jedoch Voraussetzung für eine Studienteilnahme und sollte auch im Studienverlauf als Begleitbehandlung fortgeführt werden.</p> |

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Phototherapie. Grundsätzlich standen jedoch TCS aller Wirkstärken und TCI für alle Patienten zur Verfügung.</p> <p>Dies schränkt die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht ein.</p> <p>Zu berücksichtigen ist primär der akute Bedarf des individuellen Patienten. Diese wurden nur dann in die Studien eingeschlossen, wenn bereits Vortherapien durchgeführt aber nicht zu einem patientenrelevanten Erfolg, d.h. langfristige Linderung der Symptome sowie eine Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. So ist an der Wahl der Einschlusskriterien für Studienteilnehmer in den klinischen Studien PRIME und PRIME2 erkennbar, welchen Behandlungsverlauf die Patienten bereits hinter sich haben.</p> <p>Die mit topischen Therapien inadäquat kontrollierte Erkrankung ist grundsätzlich leitliniengerecht auch mit verfügbaren Therapien behandelbar, jedoch steht außer Acht, dass dies mangels besserer Therapieoptionen erfolgt.</p> <p>Außerdem geht daraus hervor, dass die Erkrankung der eingeschlossenen Patienten topisch sowohl mit mittelstarken als auch mit sehr starken TCS – Bestandteil der BSC - unzureichend war und eine Kontrolle über die Läsionen nicht erreicht werden konnte (IGA PN-S Wert von ≤ 2).</p> | |

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Die UV-B-Phototherapie ist weiterer Teil der BSC, welcher nach Einschätzung des IQWiG den Patienten im klinischen Entwicklungsprogramm als zentraler Bestandteil der Vergleichstherapie nicht zur Verfügung stand.</p> <p>Diese Einschätzung lässt jedoch unberücksichtigt, dass die der BSC zu Grunde liegende schwache Leitlinienempfehlung keine Aussage zu deren stadiengerechtem Einsatz macht: „Eine UV-Phototherapie kann bei chronischem Pruritus bei entzündlichen Dermatosen und chronischen Kratzläsionen empfohlen werden“ (2). Es wird somit nicht unterschieden, ob nur einzelne Knoten oder ein schwerer Krankheitsverlauf vorliegt. In den PRIME und PRIME2 Studien hatten, die eingeschlossen Patienten mindestens 20 Läsionen/Knoten in bilateraler Verteilung. Dies erfordert eine großflächige Bestrahlung mit einer Kabine oder mehrere Sitzungen mit einem einzelnen Lampensystem. Diese Systeme sind nicht allen Praxen vorhanden und erfordern Extraräume und besonders geschultes Personal. Mehrere Sitzungen führen zu einer höheren Belastung der Patienten durch häufigere Besuche zu der ohnehin sehr zeitaufwändigen UV-Phototherapie (mehrere Besuche pro Woche über einen mehrwöchigen Zeitraum) (6). Zudem bleiben die vom pharmazeutischen Unternehmer aufgeführten Vorbehalte gegen die UV-B-Therapie (mögliche Malignität durch Induktion von dermalen UV-Kanzerosen, keine Langzeitdaten) unkommentiert (1,3).</p> | <p>Obwohl die UV-Phototherapie gemäß Leitlinie zur Behandlung eines chronischen Pruritus bei entzündlichen Dermatosen und Kratzläsionen eingesetzt werden kann, ist ihr Stellenwert bei der Behandlung der Prurigo nodularis in Deutschland unklar.</p> <p>Jedoch ist das Verbot einer UV-B-Phototherapie kritisch zu sehen, da es im Widerspruch zu den Empfehlungen der aktuellen S2k-Leitlinie steht. Diese Therapieoption hätte im Rahmen der Studien nicht ausgeschlossen werden dürfen, da ihre Wirksamkeit bei inflammatorischen Dermatosen grundsätzlich belegt ist.</p> |

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Des Weiteren ist eine Phototherapie für die eingeschlossenen Patienten, welche mit TCI behandelt wurden, kontraindiziert (60,9 bzw. 56,3 % der Patienten Hintergrundtherapie mit TCS/TCI) (1,2).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat die Behandlungssituation sowie die erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis ausführlich beschrieben (3). Nicht nur sind keine adäquaten Therapien für diese Behandlung zugelassen, sondern auch die kontinuierliche Therapie mit den bislang eingesetzten Therapieoptionen ist mit wesentlichen Nebenwirkungen behaftet. Bislang werden diese mangels langfristig sicherer und wirksamer Therapien in gewisser Weise experimentell eingesetzt.</p> <p>So ist mit Dupilumab erstmals eine kontinuierliche Therapie zugelassen für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis, <i>die für eine systemische Therapie in Frage kommen</i> (4). In Ermangelung therapeutischer Alternativen kommt auch der G-BA zu der Einschätzung einer zweckmäßige Vergleichstherapie in Form von BSC.</p> <p>Somit wurde die vom G-BA vorgegebenen BSC vom pharmazeutischen Unternehmen auf Basis der Einschlusskriterien und grundsätzlichen Zugang zu den Therapieoptionen eingehalten. Der Einschluss der UV-B-Phototherapie ist aus den genannten</p> | <p>Insgesamt scheinen die unterstützenden Behandlungsmethoden für die Patientinnen und Patienten nicht vollständig ausgeschöpft worden zu sein, so dass Zweifel bestehen, inwieweit die in den Studien durchgeführte Begleit- und Notfallmedikation zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis dem aktuellen Therapiestandard entspricht. Trotz dieser deutlichen</p> |

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Gründen kritisch zu sehen und ist bei einem Teil der Patienten kontraindiziert. | Unsicherheiten können die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 sowie der Metaanalyse beider Studien als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen und somit für die Nutzenbewertung herangezogen werden. |

**Die in der vorliegenden Stellungnahme verwendete männlichen Ansprache der Patienten und Patientinnen erfolgt zur Vereinfachung und meint alle Geschlechter.*

Literaturverzeichnis

- (1) Nutzenbewertung des IQWiG zu Dupilumab in der Prurigo nodularis vom 28.06.2023, Projekt A23-24, IQWiG Bericht Nr. 1598, zuletzt abgerufen am 24.07.2023 unter [A23-24 - Dupilumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#).
- (2) Ständer S. et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. 2022. Zuletzt abgerufen am 24.07.2023 unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-048.htm>.
- (3) Modul 3G zur Nutzenbewertung von Dupilumab in der Prurigo nodularis vom 29.03.2023, zuletzt abgerufen am 24.07.2023 unter [2023_03_29_Modul3G_Dupilumab.pdf \(g-ba.de\)](#).
- (4) Fachinformation zu Dupilumab, Stand April 2023.
- (5) Pereira et al. 2021 Acta Derm Venereol 2021; 101: adv00403.
- (6) Legat et al. Experimental Dermatology. 2019;28:1432–1438.

5.6 Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.(vfa)

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 24.7.2023 |
| Stellungnahme zu | Dupilumab (Dupixent) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli 2023 eine Nutzenbewertung zu Dupilumab (Dupixent) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dupilumab ist im neuen Anwendungsgebiet u.a. zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, zugelassen. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care festgelegt. Das IQWiG erachtet einen Zusatznutzen als nicht belegt. Die beiden vom Hersteller eingereichten doppelblinden randomisierten Studien zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo wurden nicht herangezogen. Das IQWiG begründet dies damit, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund von in den Studienprotokollen enthaltenen Einschränkungen, zum Beispiel das Verbot einer UV-B-Phototherapie, nicht umgesetzt worden sei. Der Hersteller hat im Dossier einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht und verweist insbesondere auf deutliche Vorteile in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität. Im Entwurf für die Benennung von Kombinationen benennt der G-BA keinen in Kombination einsetzbaren Wirkstoff.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Kriterien der Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung oder Gründe für die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literatur:

5.7 Stellungnahme Prof. Dr. Matthias Augustin und Dr. Ralph von Kiedrowski für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Prof. Dr. Sonja Ständer³ und Prof. Dr. Martin Metz, für die AG Pruritus der DDG

| | |
|------------------------------|--|
| Datum | 16.07.2023 |
| Stellungnahme zu | DUPILUMAB IQWiG Bericht A23-24 D-915 |
| Gemeinsame Stellungnahme von | <p>Prof. Dr. Matthias Augustin¹ und Dr. Ralph von Kiedrowski² für die</p> <p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</p> <p><i>¹Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i></p> <p><i>²Dermatologische Spezial- und Schwerpunkt-Praxis Selters und Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD e.V.)</i></p> <p>Prof. Dr. Sonja Ständer³ und Prof. Dr. Martin Metz⁴</p> <p>Für die AG Pruritus der DDG</p> <p><i>³Kompetenzzentrum Chronischer Pruritus (KCP), Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster, Münster</i></p> <p><i>⁴Institut für Allergieforschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin</i></p> |

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Sonja Ständer, Prof. Dr. Martin Metz und Dr. Ralph von Kiedrowski

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Dossierbewertung des IQWiG (Auftragsnummer A23-24) zur Behandlung der Prurigo nodularis bei Erwachsenen mit Dupilumab.</p> <p>Da die betreffende Erkrankung nach einem breiten europäischen Konsens besser als „chronische Prurigo“ bezeichnet werden sollte [1], verwenden die Stellungnehmenden nachfolgend ausschließlich diese Bezeichnung und kürzen sie mit CPG ab.</p> <p>Das vorgelegte Nutzendossier zu Dupilumab betrifft die Versorgung der chronischen Prurigo in Deutschland. Sie ist eine vergleichsweise seltene chronisch-entzündliche Hautkrankheit, die aber mit einer erheblichen Krankheitslast, ausgeprägten Einbußen an Lebensqualität und einem potentiell lebenslangen Verlauf einhergeht.</p> <p>Unter Berücksichtigung von Sekundärdatenanalysen weist sie in Deutschland eine Jahresprävalenz von etwa 0,19% auf [2, 3]. Somit sind in Deutschland jährlich etwa 130.685 Personen pro Jahr betroffen. Etwas geringere Zahlen fanden sich in den USA [4].</p> <p>Die Einbußen der Lebensqualität sind bei den Betroffenen im Durchschnitt höher als bei den meisten anderen Hautkrankheiten wie auch bei vielen anderen chronischen internistischen Krankheiten wie Diabetes, Arthritis, Herzkrankheiten oder Hypertonus [5].</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Sonja Ständer, Prof. Dr. Martin Metz und Dr. Ralph von Kiedrowski

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Relevante klinische Prädiktoren der eingeschränkten Lebensqualität sind der extrem quälende Pruritus, die betroffene Fläche, sowie ausgeprägte Schlafstörungen [6]. Wichtige Bereiche der eingeschränkten Lebensqualität bei CPG sind das körperliche Befinden (quälender Juckreiz, plattenartige Knotenkonvolute, chronische Trockenheit der Haut, gestörter Nachtschlaf), die psychische Krankheitslast (signifikante erhöhte Raten an Depression, Angst, Hilflosigkeit), die Einschränkungen der Funktionsfähigkeit in Schule, Alltag und Beruf, die Einbußen an sozialen Kontakten wie auch die Belastungen durch die Therapie selbst (täglicher Therapieaufwand, erlebte oder befürchtete Nebenwirkungen). Neben den Betroffenen sind auch die nahestehenden Personen häufig mit belastet.</p> <p>Neben der hohen persönlichen Krankheitslast sind auch die ökonomischen Folgen der Erkrankung mit hohen direkten und Kosten pro Patient zu nennen [7, 8]. Die Belastung des Arbeitslebens ist jeweils signifikant höher als bei nicht Betroffenen[9].</p> <p>Über die Prurigoerkrankung an der Haut hinaus tragen auch eine erhöhte Komorbidität für kardiovaskuläre, metabolische und immunologische bedingte Erkrankungen zur Minderung der Lebensqualität bei [10,11]. Erwachsene mit Prurigo wiesen nach diesen deutschen Studien am häufigsten an Bluthochdruck (35,16 %), Hyperlipidämie (24,95 %) und Depressionen (21,97 %) auf; alle wurden bei Patienten mit Prurigo im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger angegeben (P < 0,001).</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Sonja Ständer, Prof. Dr. Martin Metz und Dr. Ralph von Kiedrowski

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Diese wie auch die kumulierende Krankheitslast legen eine frühzeitige und konsequente Therapie wie auch Primärprävention nahe [12, 13].</p> <p>Aus den vorgenannten hohen Belastungen der Patienten und ihrer Angehörigen sowie den Gefahren einer Krankheitsprogression resultiert ein erheblicher klinischer und psychosozialer Versorgungsbedarf. Die „patient needs“ gehen dabei weit über die Abheilung der Hautveränderungen hinaus und betreffen alle Lebensbereiche [14].</p> <p>Bei fast allen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CPG ist von Langzeitverläufen auszugehen mit unterschiedlichen Verlaufsmustern, die chronisch persistierend oder periodisch schubweise sein können. Eine Arzneimitteltherapie ist in den meisten Fällen, eine sowie eine Basistherapie mit wirkstofffreien Externa sind fast immer notwendig. Standard der Therapie ist die S2K-Leitlinie zum Pruritus der AWMF, die letztmals 2022 aktualisiert wurde [15]. In schweren Fällen sind die Krankheitsverläufe nicht mit topischen Therapien und erst recht nicht mit UV-Licht beherrschbar, so dass Systemtherapeutika indiziert sind.</p> <p>Für die Indikationsstellung zur Systemtherapie hat die Deutsche Leitliniengruppe ein Konsensuspapier mit Checkliste erstellt, das auch in der Versorgung der CPG mit Dupilumab Anwendung finden sollte [16].</p> <p>Bisher steht für die Langzeittherapie als zugelassenes Langzeittherapeutikum nur Dupilumab zur Verfügung. Vormalig mußten intervallweise Ciclosporin und kurzfristig systemische Glukokortikosteroide sowie - im Off-label use - Immunsuppressiva wie</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Sonja Ständer, Prof. Dr. Martin Metz und Dr. Ralph von Kiedrowski

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Azathioprin, Mycophenolatmofetil oder Methotrexat eingesetzt werden, die z.T. auch heute noch verwendet werden.</p> <p>Wichtige flankierende Maßnahmen zur Arzneimitteltherapie sind eine individuelle psychosoziale Begleitung der Patienten sowie die Sekundär- und Tertiärprävention.</p> <p>Die Arzneimittelversorgung weist in Deutschland erhebliche regionale Disparitäten auf und ist insgesamt sehr heterogen. Angesichts der hohen chronischen Belastung vieler Patienten mit CPG sowie einer Vielzahl von bisher nur unzureichend gedeckten „patient needs“ besteht bei den schwereren Formen ein erheblicher Bedarf nach wirksamen, zugelassenen systemischen Therapeutika. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft begrüßt daher die Entwicklung neuer Wirkstoffe für Patienten mit CPG, von denen Dupilumab nunmehr in die Versorgung gelangt ist.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nehmen Prof. Dr. Augustin, Prof. Dr. Ständer, Prof. Dr. Metz und Dr. von Kiedrowski für die vorgenannten Verbände gemeinsam zur Dupilumab-Dossierbewertung des IQWiG A23-23 Stellung.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Sonja Ständer, Prof. Dr. Martin Metz und Dr. Ralph von Kiedrowski

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|-----------------|--|---|

| | | |
|------------|--|---|
| <p>I.5</p> | <p>Zitat: „ Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer BSC können eine topische Basistherapie zur Hautpflege, topische Glukokortikoide sowie eine UV-B-Phototherapie zum Einsatz kommen. Sofern für die Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung (z. B. verschiedene Dosierungen der topischen Glukokortikoide) indiziert ist, sollte diese vorgenommen werden. “</p> <p>Stellungnahme: Wir stimmen der Auffassung zu, dass BSC eine „bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität“ gewährleisten sollte. Allerdings ist zur vom GBA gewählten BSC folgendes zu sagen: 1) die Phototherapie ist bei CPG heute ungebrauchlich und wird bei unter 5% der Patienten in Deutschland eingesetzt; sie kann daher nicht als Standard, sondern als ausnahmsweise Therapie angesehen werden; 2) topische Glukokortikoide versagen häufig; in den vorliegenden Studien zu Dupilumab war das Versagen der TCS Einschlusskriterium, so dass deren Wahl nicht die ZVT darstellen kann. Einziger verbliebener, allerdings ohne Systemtherapie wenig aussichtssreicher Standard innerhalb der zugelassenen Therapieoptionen ist daher die topische Basistherapie. Es ist dabei ferner dem GBA zu widersprechen, wenn er die topische Basistherapie als „Hautpflege“ degradiert. Sie stellt vielmehr eine wirksame Behandlung der entzündeten Haut</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
|------------|--|---|

| | | |
|-----|---|--|
| | inklusive einer Eigenwirkung des Vehikels dar und dient nicht der Pflege oder Kosmetik. | |
| I.6 | <p>Zitat: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.“</p> <p>Stellungnahme: In vorausgehenden Stellungnahmen – etwa den AMNOG-Verfahren für Tralokinumab und Dupilumab bei atopischer Dermatitis - haben wir wiederholt darauf hingewiesen, dass die Therapiedauer zur Bewertung des therapeutischen Nutzens bei chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten unter kontrollierten Bedingungen nicht zwingend 24 Wochen betragen muss. In zahlreichen Studiensituationen ist dieses lange Intervall sogar für die Patienten von Nachteil und unethisch. Dies gilt insbesondere dann, wenn signifikant bessere Therapieeffekte gegenüber einer Vergleichstherapie bereits früh beobachtet werden und die Fortsetzung der kontrollierten Studie zum Schaden der Patienten durch Vorenthaltung der besseren Therapie führt. Eine besondere Umsicht ist zudem bei vulnerablen Patientengruppen anzusetzen.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. |
| I.7 | <p>Zitat: „Auch wenn die Maßnahmen aus Hintergrund- und Notfalltherapie in den Studien PRIME und PRIME2 Bestandteile der von G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC enthalten, ist diese aufgrund der in den Studienprotokollen enthaltenen Einschränkungen nicht umgesetzt.“</p> <p>Stellungnahme: Wir sehen die Anforderungen an eine ZVT in den vorgelegten Studiendesigns als gegeben an.</p> | Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien sind im Hinblick auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegenden Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. |

| | | |
|------------|--|---|
| <p>I.8</p> | <p>Zitat: „Unter Berücksichtigung von Hintergrund- und Notfalltherapie standen in den Studien zwar TCS jeglicher Wirkstärke und TCI zur Verfügung, jedoch stellt eine Notfalltherapie keine adäquate Therapie im Sinne einer BSC dar.“</p> <p>Stellungnahme: Der Einsatz von TCS jeglicher Wirkstärke ist keine hinreichende Notfalltherapie und damit auch nicht schädlich im Sinne der vorstehenden Argumentation.</p> | <p>Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die in den Studien durchgeführte Begleit- und Notfallmedikation eine nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gründe für diese Unsicherheiten liegen in Einschränkungen hinsichtlich des Einsatzes topischer Glukokortikoide sowie des nicht erlaubten Einsatzes einer UV-B-Phototherapie.</p> <p>Im Rahmen der Begleitmedikation war der Einsatz topischer Glukokortikoide auf schwach bis mittelstark wirksame Präparate limitiert. Stark bis sehr stark wirksame TCS durften nur als so genannte Notfalltherapie eingesetzt und dabei auch – möglichst erst 14 Tage nach Studienbeginn - eskaliert werden. Ferner waren Dosisanpassungen der TCS außerhalb einer Notfalltherapie nicht vorgesehen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten, die 14 Tage vor Studienbeginn nicht stabil auf ein TCS eingestellt waren, wurde die entsprechende Behandlung abgesetzt, so dass ein wesentlicher Teil der Studienteilnehmenden keine TCS-Therapie erhielt. Es bleibt unklar, in welchem Umfang dies ausreichend damit begründet werden kann, dass gemäß Einschlusskriterien eine mindestens 2-wöchige Therapie mit mittelstarken bis sehr starken TCS in der Vergangenheit erfolglos gewesen oder die Anwendung von TCS kontraindiziert sein musste. Es ist aber davon auszugehen, dass für einen Teil dieser therapierefraktären Patientinnen und Patienten keine weitere TCS-Therapie angezeigt war, da diese gemäß Leitlinie explizit nur als kurzfristige Behandlungsoption des chronischen</p> |
|------------|--|---|

| | | |
|-----|--|--|
| | | Pruritus bei steroidresponsiver Dermatose und entzündlichen Kratzläsionen empfohlen wird. |
| I.8 | <p>Zitat: „In den Leitlinien findet sich eine im Vergleich zu den TCS abgeschwächte aber übereinstimmende Empfehlung für eine UV-B-Phototherapie. Eine UV-B-Phototherapie sollte daher wie in den Hinweisen des G-BA beschrieben im Rahmen einer BSC zum Einsatz kommen können.“</p> <p>Stellungnahme: Diese Aussage trifft nicht zu. Die Unterzeichnenden dieser Stellungnahme sind federführend AutorInnen der Leitlinie und können erklären, dass die Phototherapie nur in Ausnahmen eingesetzt wird und in der Regel bei CPG nicht ausreichend wirksam sowie bei den meisten Patienten unpraktikabel ist. In der Langzeittherapie spielt sie keine relevante Rolle mehr.</p> | <p>Obwohl die UV-Phototherapie gemäß Leitlinie zur Behandlung eines chronischen Pruritus bei entzündlichen Dermatosen und Kratzläsionen eingesetzt werden kann, ist ihr Stellenwert bei der Behandlung der Prurigo nodularis in Deutschland unklar.</p> <p>Jedoch ist das Verbot einer UV-B-Phototherapie kritisch zu sehen, da es im Widerspruch zu den Empfehlungen der aktuellen S2k-Leitlinie steht. Diese Therapieoption hätte im Rahmen der Studien nicht ausgeschlossen werden dürfen, da ihre Wirksamkeit bei inflammatorischen Dermatosen grundsätzlich belegt ist.</p> |

| | | |
|----------------|---|---|
| <p>I.8-I.9</p> | <p>Zitat: „Die Emollienzien mussten gemäß Studienprotokoll an mindestens 5 der 7 Tage vor Behandlungsbeginn bis zum Studienende 1- bis 2-mal täglich angewendet werden. Mit Ausnahme der Anwendung von Produkten mit juckreizlindernden Inhaltsstoffen waren grundsätzlich alle Arten von Emollienzien erlaubt. Verschreibungspflichtige Emollienzien und solche mit Zusätzen wie z. B. Ceramid, Hyaluronsäure, Urea, Menthol, Polidocanol oder Filaggrin abbauenden Produkten durften nur dann eingesetzt werden, wenn diese bereits vor dem Screening stabil angewendet wurden. Der Wechsel des Emolliens war während der Studie nicht erlaubt.“</p> <p>Stellungnahme: Diese Vorgehensweise ist zur besseren Kontrolle der Therapieeffekte vertretbar. Die Wahl einer patientenindividuellen topischen Therapie konnte mit Studienbeginn entsprechend getroffen werden, so dass weitere Änderungen in der Regel nicht nötig würden.</p> | <p>Hinsichtlich der Emollienzien war eine Initiierung einer Therapie mit einem verschreibungspflichtigen Emollienz oder der Wechsel des Emollienz während der Studie nicht vorgesehen. Eine stabile topische Basistherapie der seit mindestens 3 Monaten bestehenden Prurigo nodularis war jedoch Voraussetzung für eine Studienteilnahme und sollte auch im Studienverlauf als Begleitbehandlung fortgeführt werden.</p> |
| <p>I.9</p> | <p>Zitat: „Zudem war der Einsatz einer UV-B-Phototherapie verboten. Damit waren zentrale Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in den Studien nicht oder nur eingeschränkt erlaubt.“</p> <p>Stellungnahme: Wie zuvor ausgeführt ist die Phototherapie bei CPG nur von marginaler Bedeutung, so dass ihr Fehlen in der ZVT/BSC keine Rolle spielt.</p> | <p>Des Weiteren ist das Verbot einer UV-B-Phototherapie kritisch zu sehen, da es im Widerspruch zu den Empfehlungen der aktuellen S2k-Leitlinie steht. Diese Therapieoption hätte im Rahmen der Studien nicht ausgeschlossen werden dürfen, da ihre Wirksamkeit bei inflammatorischen Dermatosen grundsätzlich belegt ist.</p> |

| | | |
|------|---|---|
| I.9 | <p>Zitat: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist in den vorgelegten Studien PRIME und PRIME2 daher nicht umgesetzt und es liegen keine Daten vor,“</p> <p>Stellungnahme: Die Ergebnisse von PRIME und PRIME 2 sollten wegen der guten Studienqualität und hinreichend verwertbarer Erkenntnisse einbezogen werden.</p> | <p>Insgesamt scheinen die unterstützenden Behandlungsmethoden für die Patientinnen und Patienten nicht vollständig ausgeschöpft worden zu sein, so dass Zweifel bestehen, inwieweit die in den Studien durchgeführte Begleit- und Notfallmedikation zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis dem aktuellen Therapiestandard entspricht.</p> |
| I.9 | <p>Zitat: „Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Stellungnahme: Dieser Schlussfolgerung ist aus den vorgenannten Gründen zu widersprechen.</p> | <p>Trotz dieser deutlichen Unsicherheiten können die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 sowie der Metaanalyse beider Studien als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen und somit für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> |
| I.15 | <p>Zitat: „Aus dem Studienbericht geht hervor, dass in der Studie PRIME 21,1 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm und 24,4 % in PRIME2 eine Notfalltherapie erhielten. Im Dupilumab-Arm war der Anteil deutlich niedriger und lag bei 6,7 % (PRIME) bzw. 7,7 % (PRIME2).“</p> <p>Stellungnahme: Diese Verteilung war zu erwarten und spricht für die patientenindividuelle Anpassung.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

| | | |
|-------------|---|--|
| <p>II.6</p> | <p>Zitat: „Im ersten Schritt der GKV-Routinedatenanalyse zur Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten mit Prurigo nodularis im Jahr 2019 [3] zieht der pU eine laut seiner Aussage in Bezug auf Alter und Geschlecht in Deutschland repräsentative Stichprobe aus einer Datenbank mit GKV-Routinedaten des WIG2 heran.“</p> <p>Stellungnahme: GKV-Routinedaten allein sind grundsätzlich nicht zur sachgerechten Beschreibung der Krankheitsepidemiologie geeignet. Gerade bei seltenen und für nicht-Dermatologen schwer diagnostizierbare Erkrankungen entstehen aufgrund von Fehldiagnosen und Fehlkodierungen potentielle Verzerrungen.</p> | <p>Aufgrund der teilweise uneinheitlichen Definition und Terminologie der Erkrankung Prurigo nodularis, ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Ober- und Untergrenze mit Unsicherheit behaftet. Durch Unterschiede in der Operationalisierung der Schweregrade in den vorgelegten Studien gegenüber der GKV-Routinedatenanalyse, ist insbesondere unklar, inwieweit auch Erwachsene mit leichteren Schweregraden in die Schätzung eingeschlossen wurden.</p> |
| <p>II.7</p> | <p>Zitat: „Da in der Mitgliederstatistik u. a. Daten für die Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen vorliegen, nicht jedoch für die Altersgruppe ab 18 Jahren, geht der pU für die Hochrechnung in der Altersgruppe von 18 bis 19 Jahren von einer Gleichverteilung für die Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen Versicherten aus und berechnet die Anzahl der 18- bis 19-Jährigen anteilig. Auf Basis dieses Vorgehens ermittelt der pU eine Spanne von 3500 bis 4826 Patientinnen und Patienten (95 %-Konfidenzintervall) in der GKV-Zielpopulation.“</p> <p>Stellungnahme: Nach unseren Berechnungen ist der Anteil an Patienten mit Bedarf nach Systemtherapien ungleich höher.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

| | | |
|------|---|--|
| II.8 | <p>Zitat: „Die Erfassung von Patientinnen und Patienten mit Prurigo nodularis allein über den ICD-10-Code L28.1 ist deswegen auch noch heute mit Unsicherheit behaftet.“</p> <p>Stellungnahme: Dem stimmen wir zu. Wir verweisen auch auf die initial genannte Tatsache, dass die chronische Prurigo nicht nur aus der nodulären Form, sondern auch aus weiteren besteht und der Begriff noduläre Prurigo uneinheitlich verwendet wird.</p> | <p>Darüber hinaus könnte einigen Patientinnen und Patienten nicht der ICD-10-Code L28.1 für Prurigo nodularis zugeteilt worden sein, sondern die ICD-10-Diagnose L28.2 für Sonstige Prurigo.</p> |
| II.8 | <p>Zitat: „Bei Patientinnen und Patienten mit dem vorliegenden Erkrankungsbild können nach Aussage des pU gelegentlich Mischformen der chronischen Prurigo auftreten. Daher kann die eindeutige Definition und Zuordnung der Prurigo nodularis im Versorgungsalltag nicht in jedem Fall als gewährleistet angenommen werden. Demnach ist es möglich, dass weitere Patientinnen und Patienten in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen, bei denen beispielsweise die ICD-10-Diagnose L28.2 (Sonstige Prurigo) dokumentiert wurde.“</p> <p>Stellungnahme: Wir stimmen dieser Ausführung zu.</p> | <p>Siehe Kommentar zu Punkt II. 8</p> |
| II.8 | <p>Zitat: „Gegenüber früheren Studien zur Prävalenz von Prurigo nodularis in Deutschland (Augustin et al. (2021) 0,04 %; Ständer et al. (2020) 0,1 % [7,8]) ist die vom pU ermittelte Prävalenz deutlich geringer (eigene Berechnung: 0,019 %).“</p> <p>Stellungnahme: Die von Augustin et al. 2021 und Ständer et al. 2020 ermittelten Prävalenzen wurden in Folgeanalysen bestätigt. Wir halten die vom pU vorgelegten Daten für eine Unterschätzung.</p> | <p>Siehe Kommentar zu Punkt II. 6</p> |

| | | |
|-------------|--|--|
| <p>II.9</p> | <p>Zitat: „Der pU geht aufgrund der tendenziell zunehmenden Prävalenz der Prurigo nodularis in den Jahren 2012 bis 2019, die sich im Rahmen der von ihm beauftragten GKV-Routinedatenanalyse gezeigt hat, auch für die kommenden Jahre von einer Zunahme der Prävalenz aus. Hierfür berechnet der pU auf Basis der Prävalenzangaben für die Jahre 2012 bis 2019 eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 7,1 % und schreibt diese linear für die Jahre von 2023 bis 2027 fort. Zur Entwicklung der Inzidenz macht der pU keine Angaben.“</p> <p>Stellungnahme: Wir können weder gute Gründe für die Zunahme der CPG-Prävalenz erkennen noch finden wir diese in eigenen Daten wieder.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |
|-------------|--|--|

Literatur

1. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, Bobko S, Dalgard F, Elberling J, Garcovich S, Gieler U, Goncalo M, Halvorsen JA, Leslie TA, Metz M, Reich A, Savk E, Schneider G, Serra-Baldrich E, Ständer HF, Streit M, Wallengren J, Weller K, Wollenberg A, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, Dugas M, Weisshaar E, Szepietowski JC, Legat FJ, Ständer S; for the EADV Task Force Pruritus Group Members: EADV European Prurigo Project: Expert Consensus on the Definition, Classification and Terminology of Chronic Prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32 (7): 1059- 1065.
2. Augustin M, Garbe C, Hagenström K, Petersen J, Pereira MP, Ständer S: Prevalence, Incidence, and Presence of Comorbidities in Patients with Prurigo and Pruritus in Germany: A Population-Based Claims Data Analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35 (11): 2270-2276
3. Ständer S, Ketz M, Kossack N et al. Epidemiology of prurigo nodularis compared with psoriasis in Germany: a claims database analysis. *Acta Derm Venereol* 2020; 100: adv00309
4. Ständer S, Augustin M, Berger T, Elmariah S, Korman NJ, Weisshaar E, Yosipovitch G: Prevalence of Prurigo Nodularis in the United States of America: A Retrospective Database Analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021; 2: 28-30.
5. Zeidler C, Pereira M, Dugas M, Augustin M, Storck M, Weyer-Elberich V, Schneider G, Ständer S: The Burden in Chronic Prurigo: Patients with Chronic Prurigo Suffer More than Patients with Chronic Pruritus on Non-lesional Skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35 (3): 738-743.
6. Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG. Real-world prevalence of prurigo nodularis and burden of associated diseases. *J Invest Dermatol.* 2020;140(2):480-483.
7. Pereira MP, Weisshaar E, Halvorsen JA, Wallengren J, Legat FJ, Garcovich S, Savk E, Reich A, Bozek A, Lvov A, Bobko S, Metz M, Streit M, Misery L, Brenaut E, Serra-Baldrich E, Gonçalo M, Szepietowski JC, Augustin M, Nau T, Zeidler C, Ständer S: Chronic Prurigo: Insufficient Disease Control in Spite of High Healthcare Usage. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; 37 (6): e808-e812.
8. Ständer S, Garbe C, Hagenström K, Petersen J, Zeidler C, Augustin M: Healthcare Utilization and Treatment Patterns in Patients with Chronic Prurigo and Chronic Pruritus in Germany. *Dermatology* 2022; 238 (4): 753-761
9. Gründel S, Pereira MP, Storck M et al. Analysis of 325 patients with chronic nodular prurigo: clinics, burden of disease and course of treatment. *Acta Derm Venereol* 2020; 100: adv00269

10. Augustin M, Garbe C, Hagenström K, Petersen J, Pereira MP, Ständer S. Prevalence, incidence and presence of comorbidities in patients with prurigo and pruritus in Germany: A population-based claims data analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Nov;35(11):2270-2276.
11. Ständer S, Ketz M, Kossack N, Akumo D, Pignot M, Gabriel S, Chavda R. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. *Acta Derm Venereol*. 2020 Nov 4;100(18):adv00309.
12. Sampogna F. Life course impairment and quality of life over time. *Curr Probl Dermatol*. 2013;44:47-51.
13. Augustin M: Cumulative Life Course Impairment: Identifying Patients at Risk, in: Kimball AB, Linder MD, Itin P, Jemec G (Hrsgg.): *Dermatological Diseases and Cumulative Life Course Impairment*. (Current Problems in Dermatology, Vol. 44). Basel: Karger Verlag 2013: 74-81.
14. Pereira MP, Zeidler C, Wallengren J et al. Chronic nodular prurigo: patient perspectives on therapeutic goals and satisfaction. A Euro-pean cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2020; 101: adv00403. [https:// doi.org/10.2340/00015555-3726](https://doi.org/10.2340/00015555-3726).
15. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, Koschmieder S, Kupfer J, Mettang T, Metz M, Nast A, Raap U, Schneider G, Ständer H, Streit M, Schut C, Weisshaar E: S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus [S2k Guide-line: Diagnosis and Treatment of Chronic Pruritus]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20 (10): 1386-1402
16. Augustin M, Zeidler C, von Kiedrowski R, Metz M, Darsow U, Raap U, Legat FJ, Sebastian M, Weisshaar E, Ständer S. [Indikation zur Systemtherapie bei chronischer Prurigo: Kommentierte Checkliste für die Praxis]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023 Jul;21(7):822-824.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Dupilumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 8. August 2023
von 11:56 Uhr bis 12:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Kurucz

Frau Dr. Albrecht

Frau Dr. Prisner

Frau Dr. Atenhan

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)** und die **AG Pruritus:**

Herr Prof. Dr. Augustin

Frau Prof. Dr. Dr. Ständer

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Weihing

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dykukha

Frau Yearley (entschuldigt)

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Galderma Laboratorium GmbH:**

Frau Löllgen-Waldheim

Frau Böhm

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:56 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Es geht erneut um Dupilumab, jetzt in einem neuen Anwendungsgebiet, Prurigo nodularis. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juni 2023. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer, Sanofi-Aventis, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, als weitere pharmazeutische Unternehmer GlaxoSmithKline, MSD Sharp & Dohme sowie Galderma Laboratorium GmbH.

Ich muss die Anwesenheit kontrollieren, obwohl manche Personen in den drei vorangegangenen Anhörungen schon teilgenommen haben. Von Sanofi-Aventis sind zugeschaltet Frau Dr. Kurucz, Frau Dr. Albrecht, Frau Dr. Prisner und Frau Dr. Atenhan, von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der AG Pruritus Herr Professor Dr. Augustin, Frau Professor Dr. Dr. Ständer und Herr Dr. von Kiedrowski, von der AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer, von GlaxoSmithKline Frau Weihing, von MSD Herr Dykukha – Frau Yearley ist krank, sie fehlt –, von Galderma Frau Löllgen-Waldheim und Frau Böhm sowie vom vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand eingeloggt, der freiwillig an dieser Anhörung teilnimmt, obwohl er sich nicht angemeldet hat? – Keiner.

Wir sind wieder bei dem üblichen Ritual. Frau Kurucz, Sie dürfen, sofern Sie das dieses Mal wieder machen, eine kurze Einführung geben, sonst jemand anders aus Ihrem Team. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi): Vielen Dank. Ich mache das erneut. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier die Nutzenbewertung von Dupilumab, diesmal in der Indikation mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis, zu diskutieren. Zunächst möchte ich Ihnen gerne unser Team vorstellen. Heute mit dabei sind Frau Dr. Albrecht – Sie vertritt die Medizin im Bereich Dermatologie –, Frau Dr. Atenhan und Frau Dr. Prisner, die maßgeblich für das Nutzendossier und die Stellungnahme verantwortlich sind. Mein Name ist Reka Kurucz. Ich leite den Bereich „Evidenzbasierte Medizin“ für die Immunologie bei Sanofi.

Jetzt sprechen wir über die Prurigo nodularis, eine seltene und schwerwiegende chronisch entzündliche Hauterkrankung. Sie gilt als die Hauterkrankung mit dem stärksten Juckreiz überhaupt. Die betroffenen Patienten leiden neben dieser Maximalform des Juckreizes, welcher als brennend, stechend und quälend beschrieben wird, unter starken Schmerzen der Haut. Das ständige, oft unterbewusste Kratzen schädigt die Haut und führt langfristig zu den für die Prurigo nodularis typischen chronisch entzündeten Knoten der Haut. Der quälende Juckreiz und das Bedürfnis, sich ständig kratzen zu müssen, führen zu Schlafstörungen bei den Patienten, zu Angstsymptomen und schließlich gar zu Depressionen. Man kann sich vorstellen, dass die Patienten durch die beschriebenen Symptome in ihrer Lebensqualität und ihrem Alltag stark eingeschränkt sind.

Für diese Erkrankung gab es bislang keine nachweislich wirksamen und gut verträglichen Therapien. Die in Leitlinien als mögliche Therapieversuche angegebenen Optionen sind größtenteils Off Label und führen bei einem großen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet bislang zu keinem dauerhaft zufriedenstellenden Therapieerfolg. Auch sind sie mit teilweise schweren Nebenwirkungen verbunden und für das typischerweise stark komorbide Patientenkollektiv in der Prurigo nodularis nicht gut geeignet.

Mit Dupilumab steht nun die erste zugelassene Systemtherapie für die Prurigo nodularis zur Verfügung. Damit stellt Dupilumab eine große therapeutische Verbesserung in dieser bisher stark unterversorgten Erkrankung dar. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab wurden in den zwei doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien PRIME und PRIME2 mit jeweils über 150 Patienten über 24 Wochen nachgewiesen. Die gepoolten Ergebnisse haben wir im Dossier dargestellt. Das IQWiG hat diese hochwertige Evidenz nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da es Einschränkungen in den Therapieoptionen und Therapieanpassungen in den Studien sieht und die zVT somit als nicht umgesetzt betrachtet. Wir sehen eine für dieses Anwendungsgebiet bestmögliche, patientenindividuelle Therapie in den PRIME-Studien weiterhin als umgesetzt und somit die Studien als für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet an.

Beide Studienarme enthielten neben Dupilumab bzw. Placebo eine aktive Therapie aus einer Hintergrund- und Notfalltherapie. Zur Hintergrundtherapie gehörte eine Basistherapie mit Emollients. Zusätzlich konnte eine im Vorfeld patientenindividuell eingestellte stabile Therapie mit schwach bis mittelstark wirksamen topischen Kortikosteroiden, TCS, fortgeführt werden. Bei weiterem Eskalationsbedarf konnte jederzeit stark bis sehr stark wirksames TCS oder topische Calcineurin-Inhibitoren nach ärztlichem Ermessen zum Einsatz kommen.

Somit war der Einsatz von TCS aller Wirkstärken und eine Anpassung jederzeit möglich. Die Studienteilnehmer waren bereits sowohl mit Topika als auch mit Off-Label-Systemika umfänglich und vielfältig vorbehandelt. Damit war eine bestmögliche, patientenindividuelle begleitende Therapie auf Basis der in diesem Anwendungsgebiet eingeschränkten Therapiemöglichkeiten in den Studien durch die Hintergrund- und Notfallmedikation abgebildet und entsprechend der Versorgungsrealität umgesetzt. In der gepoolten Population der PRIME- und PRIME2-Studien zeigten sich für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie von erheblichem Ausmaß. Für das Leitsymptom der Prurigo nodularis, den quälenden Juckreiz, erreichten knapp zwei Drittel der Patienten unter Dupilumab eine klinisch relevante Verbesserung in der Worst Itch Numerical Rating Scale von mindestens vier Punkten. Auch das Hautbild der Patienten verbesserte sich. Über 60 Prozent der Patienten im Dupilumab-Arm erreichten nach 24 Wochen mindestens 75 Prozent abgeheilte Läsionen.

Diese Verbesserungen wirkten sich auch auf die Lebensqualität aus. Im DLQI erreichten im Dupilumab-Arm über 80 Prozent der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens viereinhalb Punkte. Bei einem Viertel der Patienten lösten sich die bisher vorhandenen erkrankungsbedingten starken Einschränkungen der Lebensqualität sogar vollständig auf. Diese eindrücklichen und patientenrelevanten Ergebnisse sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Zusammenfassend steht erstmalig für die Erkrankung Prurigo nodularis mit Dupilumab als innovative und erste zugelassene Systemtherapie qualitativ hochwertige Evidenz aus zwei 24-wöchigen RCTs zur Verfügung. Diese zeigen, dass Dupilumab den quälenden Juckreiz der Patienten deutlich und klinisch relevant lindern und bis zu einer vollständigen Abheilung der Prurigo-nodularis-Läsionen führen sowie die Lebensqualität klinisch relevant verbessern kann. Aus diesem Grund haben wir im Nutzendossier einen erheblichen Zusatznutzen für Dupilumab abgeleitet. Wir stehen jetzt gerne für die Diskussion zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kurucz, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Ich würde von Ihnen gerne mit Blick auf die IQWiG-Bewertung

wissen, welche Therapieoptionen für Personen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, außer Dupilumab in der real existierenden Versorgungspraxis zur Verfügung stehen. Es kommt mir darauf an, einzuordnen, welchen Stellenwert die topischen Glukos haben. Das ist ganz wichtig für die Beurteilung. Die entscheidende Frage ist deshalb: Wie wird der Einsatz stark bis sehr stark wirkender topischer Glukos bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis eingeschätzt? Damit sollten wir beginnen. – Herr Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Vielen Dank. – Wir haben zur Therapie der Prurigo nodularis oder der chronischen Prurigo, wie wir sagen, in der Leitlinie ein klares Stufenschema. Es gibt Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Form, die auf topische Therapeutika gar nicht mehr hinreichend ansprechen. Dadurch ist das Spektrum, das wir haben, begrenzt. Auch stark wirksame Steroide reichen hier nicht aus. Phototherapie als UV-Therapie kommt fast nie infrage. In praxi weichen wir auf Off-Label-Therapien aus, kurzfristige Steroidstöße, längerfristig Off-Label-Immunsuppressiva. Das kann vielleicht Frau Professor Ständer unterlegen. Sie ist Erstautorin der Leitlinie. Wir stehen also am Anfang und haben erstmals mit Dupi ein Systemtherapeutikum, das die Zulassung erhalten hat. Etwas Vergleichbares gibt es bisher nicht. Das macht die Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Best Standard of Care, schwierig. Ihre initiale Frage war: Was haben Emollienzen, was hat die Basistherapie für eine Bedeutung? Sie hat schon eine, weil sie die Grundlage für alles weitere Behandeln darstellt und sowohl für den Hautzustand, für die Rückfettung der Haut wie für die Erhaltung der Geschmeidigkeit der Haut durchaus infrage kommt. Aber es muss dabei noch etwas on top kommen. Diese Studie wurde dafür gewählt, eine individualisierte Wahl verschiedener Wirkstärken der topischen Glukokortikoide einzusetzen, was man als die bestmögliche Therapie ansieht, wenn man nicht Systemtherapien einsetzen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Professor Augustin. – Herr Professor Mühlbauer von der AkdÄ, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Einen schönen guten Tag aus dem stürmischen Bremen in die Runde! Die AkdÄ sieht durchaus das Potenzial dieser Substanz und hat in ihrer Stellungnahme gesagt: einen Zusatznutzen erahnen lassen. Die Frage ist: Ist die Best Supportive Care wirklich ausgeschöpft worden? Hier dreht es sich auch um die Frage mit der Phototherapie. Herr Augustin hat gesagt, sie kommt nicht infrage. Dem würde ich widersprechen. Denn in der Leitlinie, die Sie gerade erwähnt haben – mindestens zwei Autoren haben wir heute in dieser Runde –, wird sie mit einem starken Konsens empfohlen. Es ist klar, dass dazu keine großen Studiendaten vorliegen, wie man es sich wünschen würde. Aber es ist auf jeden Fall eine Empfehlung. Sie war in dem Studienprotokoll definitiv ausgeschlossen als eine wichtige Zusatzoption. Es gibt einen Übersichtsartikel, einen systematischen Review aus dem Jahr 2019. Den kennen Sie wahrscheinlich alle, die Dermatologen unter uns besser als ich. Azam Qureshi aus den Vereinigten Staaten hat tatsächlich Untersuchungen gefunden und bescheinigt der Phototherapie durchaus eine 2b-Evidenz, mit einer guten mindestens partiellen Antwort. Dementsprechend schließen wir uns aus mindestens formalen Gründen dem IQWiG an, dass die Best Supportive Care in diesem Fall nicht ausgeschöpft war. Dementsprechend wissen wir den klinischen Stellenwert nicht zu beurteilen. Wie gesagt, erahnen lässt er sich auf jeden Fall. Die Daten sehen für sich genommen recht gut aus. Aber erahnen ist weniger als ein Anhaltspunkt in der Systematik der IQWiG-Dossierbewertung. Entsprechend können wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sagen, dass der Zusatznutzen bewiesen oder mit Evidenz genügend unterlegt ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Herr Dr. von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Vielen Dank. – Eigentlich wollte ich nur etwas zum Thema der Therapie in der täglichen Praxis sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber jetzt sind Sie hinreichend provoziert worden.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Ja. Ich muss dem Kollegen gleich sagen, wie die Realität aussieht. Fangen wir mit der Behandlung an. Das könnten wir im Rheinland, Herr Hecken, relativ einfach beantworten. In der niedergelassenen Praxis gibt es für die Prurigo keine Best-Standard-of-Care-Behandlung. Sie können Steroide nehmen, Sie können Steroide auch in einer hohen Wirkstärke nehmen, und Sie werden den Patienten mehr als unzureichend behandeln und ihn recht selten in der Praxis sehen. Denn es wirkt einfach nicht. Die Off-Label-Optionen – da muss ich gleich eingräschen – sind in der Niederlassung so nicht existent. Wir können anders als vielleicht eine Klinikambulanz oder eine Spezialambulanz wie in Münster derartige Therapien nicht regelhaft durchführen. Das Beantragen einer solchen Off-Label-Therapie ist in der Realität eine frustrane Fallzeitverschwendung – ganz flachs gesagt.

Die Therapie mit UV ist etwas, was in der Leitlinie steht, aber – wir haben es bei anderen Erkrankungen schon erörtert – sie ist gegenwärtig deswegen für viele Patienten kein Standard of Care, weil zum einen die flächendeckende Versorgung in der Niederlassung eigentlich nicht mehr gegeben ist. Die Praxen, die solche Therapieoptionen überhaupt noch vorhalten, sind nicht mehr wohnortnah verfügbar. Es ist ohnehin in dem EBM-Katalog eine schwierig abzurechnende und betriebswirtschaftlich zu erbringende Leistung. Zudem habe ich aber auch einen Großteil älterer Patienten, für die aus zwei anderen Gründen eine letztlich dauerhafte oder zumindest intermittierend zu wiederholende UV-Behandlung ein Problem darstellt. Das ist zum einen das Alter, was zum Teil dazu führt, dass die Wärmebelastung zu Kreislaufproblemen führt, und es ist darüber hinaus eine UV-Belastung bei Patienten, die nicht selten parallel, vielleicht durch frühere Therapiezyklen, bereits UV-bedingte Hautschäden aufweisen. Es ist für die tägliche Praxis keine Option. Ich weiß aus der eigenen Region, dass für den Bereich nördliches Rheinland-Pfalz eine solche Therapieoption höchstens in ein oder zwei Praxen noch vorgehalten wird. Insofern ist es vielleicht im Studienprotokoll anders begründet, aber für einen Standard in Deutschland für die Patienten nicht mehr hinreichend verfügbar.

Die Steroide habe ich gerade schon kommentiert. Off Label ist in der Niederlassung, wie gesagt, keine Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. von Kiedrowski. – Frau Professor Ständer, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Dr. Ständer (DDG): Guten Tag aus Münster! Vielen Dank für die gute Frage. Ich möchte auf die topischen Steroide eingehen. Moderate bis schwere Prurigo heißt, es sind mindestens 20 Knoten da, vielleicht sogar 100. Im Schnitt sehen wir Patienten mit 70 Knoten. Da ist eine topische Steroidtherapie nicht praktikabel. Das heißt, die Patienten müssten sich ein- bis zweimal täglich am ganzen Körper eincremen. Wenn man das mit stark wirksamen Steroiden durchführt, kann man sogar systemische Spiegel erzeugen. Das heißt, wir sind bei der Frage Systemtherapie mit systemischen Steroiden. Das ist sehr nebenwirkungsbehaftet, kein Standard. In der Leitlinie haben wir uns sehr wohl dafür committet, dass es andere systemische Therapien gibt wie Gabapentin oder Immunsuppressiva. Die UV-Therapie steht an erster Stelle aufgrund der Evidenzlage, aufgrund der Praktikabilität in früheren Zeiten. Aber

das ist überholt. Da stimme ich Herrn Dr. von Kiedrowski zu. Bei den topischen Kortikosteroiden stellt sich auch die Frage: Wie effektiv sind sie, wie tief können sie in das Gewebe eindringen? Wir wissen, dass es tiefe Entzündungen gibt, die die Steroide nicht erreichen. Bei der UV-Therapie ist genau das die Frage. Deshalb kann die UV-Therapie vielleicht den Juckreiz etwas unter Kontrolle bringen, aber niemals die Hautveränderung zur Abheilung bringen. Deshalb ist das keine Therapieoption, die wir favorisieren. Das gilt auch für die anderen, und das alles im Vergleich zu Dupilumab, wo wir sehr wohl eine Abheilung sehen, überhaupt zum ersten Mal mit einer Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Ständer. – Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Sie sehen, dass wir aus der Dermatologie zu dritt hier die gleiche Auffassung haben, dass UV-Therapie keinen Therapiestandard darstellt. Man lässt es in der Leitlinie drin, weil es in Einzelfällen gemacht werden kann. Nach den GKV-Daten sind es unter 2 Prozent der Patienten mit einer chronischen Prurigo, die überhaupt eine UV-Therapie bekommen, und 98 Prozent nicht. Deswegen halte ich das nicht für einen Standard, sondern für ein Ausnahmeverfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke schön. – Die Zahlen sind mir sehr wohl bekannt. Ich denke schon, dass wir unterscheiden müssen, ob es sich um eine organisatorisch-administrative Fragestellung handelt oder um eine medizinische. Auf jeden Fall sehe ich nicht gerechtfertigt, dass man per Studienprotokoll insbesondere die UV-B-Therapie grundsätzlich ausschließt; denn sie ist tatsächlich eine Therapieoption, die zur Best Supportive Care oder zum Best Standard of Care gehört. In der Leitlinie selbst kann man nachlesen, dass die antipruritische Wirksamkeit der UV-Phototherapie „vielfach belegt“ ist. Ich finde, daran kommen wir nicht vorbei. Wir haben nicht zu bewerten, inwieweit administrative, organisatorische Hürden den Einsatz in der Therapie beeinflussen, sondern den Zusatznutzen auf der medizinischen Ebene. Dass es eine Wirksamkeit hat, bestreitet die AkdÄ überhaupt nicht. Ich hoffe, das ist klar zum Ausdruck gekommen. Aber es fehlt aufgrund des Studienprotokolls eine ausgeschöpfte Best Supportive Care oder ein Best Standard of Care, je nachdem, wie man die Buchstaben interpretiert. Auf jeden Fall war sie nicht ausgeschöpft, weil etwas ausgeschlossen war. Das ist das, was tatsächlich stört. Man hätte sehr wohl theoretisch und praktisch ein Studienprotokoll schreiben können, in dem man solche Vergleiche zugelassen hätte. Es gibt multifaktorielle Vergleiche. Dazu fällt mir ganz viel ein. Das hätte man deutlich besser machen können. Mit dieser Studie konnte man die grundsätzliche Überlegenheit im Sinne des AMNOG, des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes, nicht nachweisen, des frühen Zusatznutzens. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi): Frau Atenhan wird einen Teil der Fragen beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Atenhan (Sanofi): Ich würde gerne auf die Evidenzlage eingehen. Wir haben schon einiges dazu gehört. Ich würde einfach gerne betonen, dass wir hier mit den Evidenzvorlagen für die PRIME-Studien die erste hochwertige Evidenz im Anwendungsgebiet vorgelegt haben, und das aus zwei 24-wöchigen RCTs. Wir haben schon gehört, dass für Phototherapie Evidenz vorliegt. Aber auch hier gilt, dass diese deutlich geringer einzustufen ist als die, die wir mit der

PRIME-Studie vorgelegt haben. Das sind teilweise einzelne Fallserien, Fallberichte oder kleine RCTs, die insgesamt nicht über 300 Patienten, wie wir in der Metaanalyse zeigen konnten, darstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ergänzungen dazu? – Keine. Frau Reuter, KBV.

Frau Reuter: Vielen Dank. – Bei der Prurigo nodularis handelt es sich um ein seltenes Erkrankungsbild. Deswegen würden wir uns gern von den Klinikern bestätigen lassen, ob zwingend eine entzündliche Komponente vorliegt. Verstehen wir die Leitlinie zum chronischen Pruritus richtig, gelten die übergeordneten Empfehlungen zum chronischen Pruritus auch für die Prurigo nodularis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Ständer.

Frau Prof. Dr. Dr. Ständer (DDG): Bei der chronischen Prurigo besteht immer eine Entzündung. Das ist ganz typisch. In der Histologie findet man immer eine Entzündung und auch eine Fibrose im Gewebe.

Die Frage zur Leitlinie ist berechtigt. Wir haben in der Leitlinie das Thema chronischer Pruritus behandelt. Wir haben dort alle Formen behandelt, zum Beispiel auch Pruritus bei Nierenerkrankung, aber eben auch die chronische Prurigo. Dort haben wir übergeordnete Empfehlungen, die man immer individuell, bezogen auf den Patienten, prüfen muss. Man kann nicht sagen: Alles gilt für alle. Deshalb haben wir die Tabellen für die einzelnen Indikationen angefügt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Reuter?

(Frau Reuter: Ja, vielen Dank!)

Danke schön. – Frau Kunz vom GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe noch ein paar Fragen zur TCS-Therapie. Zum einen würde uns interessieren, bei wie vielen Patienten die starken TCS in der Studie herunterdosierte wurden. Zum anderen hätten wir die Frage, ob man bei den 40 Prozent, die in der Studie keine TCS erhielten, davon ausgehen kann, dass bei all denen die instabile TCS-Therapie abgebrochen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer kann das für den pU beantworten? Oder kann das jemand von den Klinikern sagen? – Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi): Frau Atenhan hat dazu eine Antwort.

Frau Dr. Atenhan (Sanofi): Ich möchte zunächst auf den ersten Teil der Frage eingehen, wie viele Patienten die TCS herunterstufen mussten. Dazu liegen uns tatsächlich keine Daten vor. Wir wissen aber insgesamt, dass die Patienten stark vorbehandelt waren und dass stark wirksame TCS gerade der Klasse IV aufgrund von Nebenwirkungen nicht dauerhaft gegeben werden sollten.

Könnten Sie den zweiten Teil der Frage wiederholen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: 40 Prozent der Studienteilnehmer haben keine TCS erhalten. Kann man davon ausgehen, dass bei all denen die instabile TCS abgebrochen wurde, also ob die vorher auch eine TCS hatten, aber aufgrund der nicht stabilen Einstellung die Therapie abgebrochen wurde?

Frau Dr. Atenhan (Sanofi): Ein Einschlusskriterium war, dass die Patienten im Vorfeld auf TCS nicht angesprochen haben, auf mittelstark bis sehr stark wirksame TCS. Insofern ist davon auszugehen, dass bei diesen Patienten eine patientenindividuelle Entscheidung vor Studienbeginn war, die TCS-Therapie nicht weiterzuführen. Dennoch konnten die Patienten im Verlauf der Studie über die Eskalationstherapie TCS-Klasse III und IV erhalten, sofern das medizinisch notwendig war und vom Prüfarzt eingeleitet wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Atenhan. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – An das Letzte, was Sie gesagt haben, schließt sich eine weitere Frage an. Wir haben uns gefragt, ob es in der Praxis üblich ist, dass bei Patienten, bei denen die TCS vielleicht nicht ausreichend wirkt, sofort auf die nächsthöhere Wirkstärke eingegangen wird oder ob man zunächst die Frequenz erhöht, was in der Studie auch nicht erlaubt war. Diese Frage richtet sich eher an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Kiedrowski hat sich gemeldet.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Die Frequenz erhöhen bringt in aller Regel nichts. Wir empfehlen im Regelfall die Anwendung einmal täglich. Wenn ich eine verstärkte Wirkung haben will, gerade bei Prurigo – das hat Frau Professor Ständer schon angesprochen –, dann kann es ein Stück weit an der Tiefe der Entzündung liegen. Dann sind Okklusionsbehandlungen eine Eskalationsform. In der Regel wird man sowohl hinauf wie herunter versuchen, mit dem Patienten unterschiedliche Stärken anzuwenden. Einsteigen wird man ohnehin eher zweit- oder drittklassig. Dann hat man eine Option in der Eskalation nach oben, gegebenenfalls auch okklusiv. Das bedeutet aber auch, dass es praktikabel sein muss. Das hängt von der betroffenen Fläche, von der Anzahl der Knoten ab, weil eine Okklusion das Nebenwirkungsrisiko einer systemischen Wirkung hat. In der Praxis ist das ein Jonglieren. Aus meiner Sicht würde je nach Lokalisation eher die Okklusion eine Rolle spielen; denn so viele unterschiedliche Stärken haben wir gar nicht. Im Regelfall sind es Klasse III und Klasse IV. Wenn ich Glück habe, komme ich auf eine Klasse II oder in diesem Fall auf TCI. Tacrolimus hat ungefähr die Wirkstärke eines Klasse-II-Steroids. Man könnte das als Dauertherapie versuchen. Hier wäre eine Anwendung zweimal täglich im Label, aber nicht bei den Steroiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Frau Kunz, zufriedenstellend beantwortet?

(Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank!)

Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank. – Ich wollte abschließend sagen, was für eine Studie wir uns für die Nutzenbewertung gewünscht hätten. Wir hätten uns eine Studie gewünscht, in der dem Studienarzt oder der Studienärztin vor Randomisierung alle Behandlungsoptionen gemäß Leitlinie inklusive Phototherapie zur Verfügung standen. Das heißt, vor Randomisierung hätte festgelegt werden sollen, für den Fall, dass der Patient in den Vergleichsarm kommt, welche diese Optionen und in welcher Dosierung die Patienten therapiert werden. In dem Design, das uns vorgelegt wurde, gab es zum einen das Verbot von Phototherapie, aber auch viele Einschränkungen hinsichtlich der TCS und hinsichtlich der topischen Basistherapie. Daher können wir nicht davon ausgehen, dass die Patienten im Vergleichsarm optimal therapiert waren. – Das abschließend von meiner Seite. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich kann Frau Preukschat nur zustimmen. Das ist auch die Argumentation der AkdÄ. Wir sehen die Vergleichstherapie nicht als ausgeschöpft an. Wir haben den Zusatznutzen gegenüber der existierenden und aktuell präsenten Vergleichstherapie zu bewerten und über ihn zu urteilen. Insbesondere möchte ich an die Sätze vor einigen Minuten zur Entzündungskomponente erinnern und aus der Leitlinie selbst zitieren: Die Phototherapie hat eine Wirksamkeit gerade bei entzündlichen Prozessen. Es ist eine Reduktion von Interleukin 31 gezeigt worden, Expression kutaner Rezeptoren wird verringert. TRPV1 wird moduliert. Das heißt, wir haben hier sogar pathomechanistische oder pharmakomechanische Anhaltspunkte für eine echte Wirksamkeit. Ich möchte dem Kollegen gar nicht widersprechen, dass das insbesondere in der niedergelassenen Praxis keine große Rolle mehr spielt. Das rechtfertigt aber nicht, das als einen Bestandteil der Standardtherapie per Protokoll auszuschließen. Das ist das Entscheidende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich kann es einfach nicht so stehen lassen. Wir wissen natürlich alle aus der Photoimmunologie seit 30 Jahren, dass UV-Therapie einen Effekt auf eine kutane Entzündung hat. Die Frage ist: Ist es hinreichend in der Wirkstärke, in der Umsetzung, sodass es in praxi gemacht wird? Es sind nicht nur Gründe in der Niederlassung, keine UV-Lampen mehr zu haben. In den meisten Fällen ist es vielmehr eine medizinische Entscheidung, das nicht zu machen. Ich selbst bin versorgender Dermatologe an der Uniklinik. Wir haben eine Phototherapieeinrichtung. Ich habe in den letzten zwei, drei Jahren nicht einen einzigen Patienten mit einer chronischen Prurigo mit Phototherapie behandelt. Insofern ist es nicht die fehlende Verfügbarkeit, sondern es ist so, dass es häufig nicht hinreichend wäre, dass wir im Off Label Use eine Systemtherapie machen. Ich lasse einfach nicht gelten, dass die Phototherapie als Standard geführt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi): Frau Atenhan hat noch Ergänzungen anzufügen.

Frau Dr. Atenhan (Sanofi): Ich möchte gerne auf die Einschränkungen in den Studien, die von Frau Preukschat angesprochen wurden, hinweisen. Wir sehen in dem Einsatz von TCS und den Emollienzien keine Einschränkung hinsichtlich einer patientenindividuellen Therapie. TCS stand in allen Stärken während der Studie zur Verfügung. Ob eine dauerhafte Therapie während der Studie durchgeführt wurde, war eine Entscheidung vor Beginn der Studie. TCS der Stärken III und IV konnten jederzeit vom Prüfarzt, wenn medizinisch notwendig, eingesetzt werden. Auch Emollienzien konnten eingesetzt werden. Die Patienten waren umfangreich vorbehandelt, sowohl mit topischen Therapien, Steroiden und auch Emollienzien, als auch mit Systemtherapeutika, die Off Label eingesetzt wurden. Man kann davon ausgehen, dass die Patienten bereits vor der Studie ein für sie optimal eingestelltes Emollienz erhielten und das in der Studie entsprechend fortgeführt wurde.

Vorhin wurde schon erwähnt, dass gerade die Emollienzien einen großen Stellenwert haben und den Grundstein der Therapie bilden. Insofern war vorgesehen, dass die Patienten diese Emollienzien über den gesamten Studienzeitraum beibehielten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Preukschat hinreichend provoziert. Frau Preukschat, zur Gegenrede.

Frau Dr. Preukschat: Ich halte mich kurz, aber einen Satz doch noch zu dem Argument, dass die Patienten alles bekommen konnten, auch die höher dosierten TCS im Rahmen der Notfalltherapie möglich waren. Eine Notfalltherapie ist überhaupt nicht das, was wir uns als

eine adäquate Therapieoptimierung zu Studienbeginn vorstellen. Eine Notfalltherapie in einer doppelblinden Studie stellt eine erhebliche Hemmschwelle dar. Es wird im Protokoll prädefiniert, dass bei Einsatz dieser Notfalltherapie die Patienten als Nonresponder in die Analysen eingehen. Es findet sich die Formulierung im Studienprotokoll, dass die bei unerträglichen Symptomen gegeben werden sollen. Wie schon in der vorherigen Anhörung ausgeführt: Eine Notfalltherapie ist aus unserer Sicht alles andere als eine adäquate BSC oder patientenindividuelle Therapie. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Reuter von der KBV, bitte schön.

Frau Reuter: Vielen Dank. – Es wurde schon einiges zu den topischen Kortikosteroiden gesagt. Ich würde konkret bei den Klinikern nachfragen, wie hoch der Anteil an Patienten im Anwendungsgebiet etwa ist, der mit starken oder sehr starken topischen Kortikosteroiden behandelt wird. Was würde man tun, wenn die topischen Kortikosteroide fehlgeschlagen sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer von den Klinikern möchte das beantworten? – Kann man das greifen? – Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): In der Zeit vor einer zugelassenen Systemtherapie hat man im Endeffekt keine Option gehabt. Sie konnten Topische geben. In aller Regel war es trotzdem für viele von der Fläche oder von der Wirkung her nicht ausreichend. Dann gab es in der Niederlassung nichts. Ich glaube, es gibt ab und an Versuche, aber auch nur für kleine Flächen, dass Sie ein Steroid intraläsional geben, auf besonders hartnäckige. Aber es ist nichts für den Routinepatienten, der mit 40, 50, 60 Knoten vor Ihnen sitzt und kratzt. Insofern ist das ganz schwierig für die Kolleginnen und Kollegen in der Praxis. Sie haben diesen Patienten eigentlich nichts anbieten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Ständer.

Frau Prof. Dr. Dr. Ständer (DDG): Was es so schwierig macht, diese Frage zu beantworten, ist, dass die Patienten die Erkrankung über Jahre und Jahrzehnte haben und dass sie natürlich innerhalb dieses Zeitraums alle verfügbaren Therapien, gerade TCS, bekommen. Gerade in der Niederlassung. Das ist eine Standardtherapie, die man auf jeden Fall ausprobiert. Unsere Erfahrung ist, dass das sehr wenig bringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ständer. – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Im Einklang mit dem, was Herr von Kiedrowski eben sagte, ist es tatsächlich so, dass die Patienten, die in der Niederlassung schlecht führbar sind, in die Klinik überwiesen werden – die sieht Frau Professor Ständer, die sehen wir auch –, überwiesen durch die niedergelassenen Kollegen. Wir setzen nicht fortgesetzt topische Steroide ein, sondern nehmen die Patienten entweder stationär auf oder machen bisher – das hatte ich schon gesagt – die Off Label immunsuppressive Therapie, mit Ciclosporin, mit Mycophenolatmorfetil, manche noch mit stärker immunsuppressiven Substanzen. Diese echte Lücke ist bis dato da gewesen. Sie wird jetzt nicht mehr im Off Label Use, sondern im On Label Use gefüllt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Der pharmazeutische Unternehmer, Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi): Frau Atenhan würde gerne das Thema Notfalltherapie aufgreifen.

Frau Dr. Atenhan (Sanofi): Ich würde gerne auf den Aspekt der Notfalltherapie eingehen, ob das eine adäquate Umsetzung von BSC ist oder nicht. Es war tatsächlich den Ärzten jeweils möglich, eine Notfalltherapie einzusetzen, sobald es medizinisch notwendig war. Der unerträgliche Juckreiz war ein Beispiel. Aber wann immer ein Arzt den Eindruck hatte, der Patient benötigt eine Notfalltherapie, konnte diese entsprechend eingeleitet werden.

Zudem flossen alle Patienten in die Auswertung ein, teilweise auch als Responder, wenn sie eine Notfalltherapie erhielten. Das war eine nachträgliche Änderung bei den Auswertungen sowohl im Dossier als auch bei der EMA. Das heißt, es wurden keine Patienten, die eine Notfalltherapie erhielten, direkt als Nonresponder ausgewertet. Wie ich vorhin schon gesagt habe, müssen wir wirklich beachten, dass es umfänglich vorbehandelte Patienten sind, die schon auf einem TCS der Höchchstärken III bis IV nicht angesprochen haben. Insofern sollte auch berücksichtigt werden, dass die Patienten entsprechend TCS-refraktär waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat, wir nehmen das jetzt zur Kenntnis. Wir diskutieren nicht erneut über die Frage, was der Unterschied zwischen regelhafter und Notfalltherapie ist, jenseits der Limitationen, die damit verbunden sind. – Sie melden sich erneut, bitte schön, Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Es war eine nachträgliche Protokolländerung. Es war per se vorgesehen – so wurden die Studienärzte zu diesem Zeitpunkt informiert –, dass die Patienten mit Notfalltherapie als Nonresponder in die Analysen eingehen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für mich ist der entscheidende Punkt: Eine Notfalltherapie ist keine regelhafte Therapieoption, die im Studienprotokoll vorgesehen ist, sondern bestimmten Limitationen unterliegt. Das werden wir zu diskutieren haben. Jetzt darf der pharmazeutische Unternehmer, Frau Kurucz, zusammenfassen.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren, haben Sie vielen Dank für die inhaltlich sehr interessante Diskussion zur Prurigo nodularis. Ich denke, es besteht kein Zweifel darüber, dass bei dieser Erkrankung ein ganz erheblicher bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine hochwirksame, sichere und zielgerichtete Therapie besteht. Denn die bisher verfügbaren Therapieversuche ergaben für den Großteil der Patienten kein dauerhaft zufriedenstellendes Therapieergebnis. Dupilumab ist die erste Systemtherapie und das erste spezifisch zugelassene Arzneimittel in dieser Indikation. Zudem liegt mit den zwei Phase-III-RCTs PRIME und PRIME2 erstmals hochwertige Evidenz im Anwendungsgebiet vor. Dupilumab kann die Symptomatik der Prurigo nodularis, besonders den quälenden Pruritus, und die Prurigo-nodularis-Läsionen deutlich reduzieren und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten verbessern. Der Vorteil von Dupilumab gegenüber der bestmöglichen Begleittherapie ist erheblich, und das bei bekanntem gutem Sicherheitsprofil. Die etwaigen unterschiedlichen Interpretationen bezüglich der Studiendesigns oder der Umsetzung der zVT stellen diese Ergebnisse nicht in Zweifel.

Ich bedanke mich für Ihr Interesse, Ihre Aufmerksamkeit, und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, danke auch an die Kliniker für die wirklich erhellenden und zielführenden Beantwortungen der an sie gestellten Fragen! Wir werden das berücksichtigen und diskutieren, was heute besprochen worden ist.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:39 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-043 Dupilumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Dupilumab [Prurigo nodularis bei Erwachsenen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe unter II.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Phototherapie: NB-UV-B-Bestrahlungen

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Dupilumab D11AH05 Dupixent® | Zugelassenes Anwendungsgebiet: “Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.” |
| topische Kortikosteroide (nur beispielhafte Auflistung) | |
| Betamethason z.B. Cordes® Beta Creme | Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, bei denen die Anwendung von stark wirksamen Glucocorticoiden angezeigt ist. |
| Hydrocortison z.B. Hydrocutan® Creme 1 % | Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, bei denen schwach wirksame, topisch anzuwendende Glukokortikosteroide angezeigt sind. |
| Triamcinolon- acetonid z.B. Volon® A Creme | Dermatosen, allergische bzw. unspezifische Entzündungen, die auf eine lokale Kortikoid-Behandlung ansprechen und bei denen die Anwendung eines mittelstark wirksamen Kortikoids angezeigt ist, wie z.B. akute und chronische Ekzemformen, Psoriasis vulgaris. |
| Zur Behandlung der Prurigo nodularis bei Erwachsenen sind keine Arzneimittel zugelassen. | |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen (Stand April 2023)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-043 (Dupilumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. März 2022

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 3 |
| 1 Indikation..... | 4 |
| 2 Systematische Recherche..... | 4 |
| 3 Ergebnisse..... | 5 |
| 3.1 Cochrane Reviews..... | 5 |
| 3.2 Systematische Reviews..... | 9 |
| 3.3 Leitlinien..... | 11 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 16 |
| Referenzen | 18 |

Abkürzungsverzeichnis

AWMF Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

CP chronic pruritus

CPG chronic prurigo

CPUO chronic pruritus of unknown origin

ECRI ECRI Guidelines Trust

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss

GIN Guidelines International Network

GoR Grade of Recommendations

HR Hazard Ratio

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KI Konfidenzintervall

LoE Level of Evidence

NICE National Institute for Health and Care Excellence

NK1R neurokinin 1 receptor

OR Odds Ratio

PN prurigo nodularis

RR Relatives Risiko

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TRIP Turn Research into Practice Database

WHO World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prurigo* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.02.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 44 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Andrade A et al., 2020 [1].

Interventions for chronic pruritus of unknown origin.

Fragestellung

To assess the effects of interventions for chronic pruritus of unknown origin (CPUO) in adults and children.

Methodik

Population:

- We included participants of any age (adults and children), of either sex, with a diagnosis of chronic pruritus of unknown origin (CPUO), as defined in category VI of the IFSI classification. This includes individuals receiving a diagnosis of pruritus for whom no dermatological, systemic, neurological, or psychiatric disorder has been identified as a cause (Stander 2007). We included participants who underwent some degree of diagnostic workup to exclude dermatological disorders, systemic disease, neurological disorders, or psychiatric disorders. A diagnostic workup for CPUO could include a wide range of evaluations, from minimal to very thorough, depending on the settings in which the study has been performed. The diagnostic workup may have included a full medical history; a full physical examination; a complete blood count; ferritin levels; a chest radiograph; measurements of hepatic, renal, and thyroid function; serology for sexually transmitted infection; and, when appropriate, tests that identify endemic parasitic infection. The review did not include participants with drug-induced pruritus.
- When we found studies with a subset of patients with a diagnosis of CPUO, we included them if data were presented separately for these patients, or if a majority (> 50%) of included participants met the inclusion criteria. If data were not available for this subset of participants, we tried to retrieve this information from the investigators before excluding the study.

Intervention:

- Non-pharmacological interventions
 - Emollient creams
 - Neutral or mild pH soaps
 - Natural products
 - Alternative therapies
- Topical pharmacological interventions
 - Corticosteroids
 - Cooling lotions
 - Calcineurin inhibitors
 - Anaesthetics
 - Antihistamines
 - Phosphodiesterase-4 inhibitors

- Capsaicin
- Salicylic acid
- Ketamine
- Amitriptyline and other topical antidepressants
- Cannabinoids
- Botulinum toxins
- Systemic pharmacological interventions
 - Antihistamines
 - Opioid receptor antagonists
 - Antidepressants
 - Anticonvulsants
 - Substance P and neurokinin 1 receptor (NK1R) antagonists
 - Cannabinoids
 - Thalidomide
 - Monoclonal antibodies and other biological agents
 - Phototherapy
 - Ondansetron

Komparator:

- Active treatment versus placebo, sham procedure, or no treatment or equivalent (e.g. waiting list)
- Active treatment versus another active treatment

Endpunkte:

- Patient- or parent-reported pruritus intensity, Adverse events, Health-related quality of life (HRQoL), Sleep disturbances, Depression, Patient satisfaction

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to July 2019: Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and trials registries.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien / Charakteristika der Population:

- One study with 257 randomised (253 analysed) participants, aged 18 to 65 years; 60.6% were female. This study investigated the safety and efficacy of three different doses of oral serloptant (5 mg, 1 mg, and 0.25 mg, once daily for six weeks) compared to placebo for severe chronic pruritus; 25 US centres participated (clinical research centres and universities). All outcomes were measured at the end of treatment (six weeks from baseline), except adverse events, which were monitored throughout. A pharmaceutical company funded this study.
- Fifty-five per cent of participants suffered from CPUO, and approximately 45% presented a dermatological diagnosis (atopic dermatitis/ eczema 37.3%, psoriasis 6.7%, acne 3.6%, among other diagnoses). We unsuccessfully attempted to retrieve outcome data from

study authors for the subgroup of participants with CPUO. Participants had pruritus for six weeks or longer. Total study duration was 10 weeks.

- There was an absence of evidence for the main interventions of interest: emollient creams, cooling lotions, topical corticosteroids, topical antidepressants, systemic antihistamines, systemic antidepressants, systemic anticonvulsants, and phototherapy

Qualität der Studien:

- We downgraded the certainty of evidence for all outcomes due to indirectness (only 55% of study participants had CPUO) and imprecision. We downgraded outcomes other than patient-reported pruritus intensity a further level due to concerns regarding risk of bias in selection of the reported result and some concerns with risk of bias due to missing outcome data (sleep disturbances only). We deemed risk of bias to be generally low.

| | |
|--|---|
| Risk of bias arising from the randomization process | + |
| Risk of bias due to deviations from the intended interventions | + |
| Risk of bias due to missing outcome data: Pruritus intensity, Health Related Quality of Life, Adverse Events | + |
| Risk of bias due to missing outcome data: Sleep disturbances | ? |
| Risk of bias in measurement of the outcome | + |
| Risk of bias in selection of the reported result: Pruritus intensity (VAS and NRS) at 6 weeks | + |
| Risk of bias in selection of the reported result: Other outcomes | ? |
| Overall risk of bias: Pruritus intensity (VAS and NRS) | + |
| Overall risk of bias: Other outcomes | ? |

Yosipovitch 2018

Studienergebnisse:

- Participants who received serlopitant 5 mg may have a greater rate of relief of patient-reported pruritus intensity as measured by the visual analogue scale (VAS; a reduction in VAS score indicates improvement) compared to placebo (126 participants, risk ratio (RR) 2.06, 95% confidence interval (CI) 1.27 to 3.35; low-certainty evidence).
- We are uncertain of the effects of serlopitant 5 mg compared to placebo on the following outcomes due to very low-certainty evidence: adverse events (127

participants; RR 1.48, 95% CI 0.87 to 2.50); health-related quality of life (as measured by the Dermatology Life Quality Index (DLQI); a higher score indicates greater impairment; 127 participants; mean difference (MD) -4.20, 95% CI -11.68 to 3.28); and sleep disturbances (people with insomnia measured by the Pittsburgh Sleep Symptom Questionnaire-Insomnia (PSSQ-I), a dichotomous measure; 128 participants; RR 0.49, 95% CI 0.24 to 1.01).

- Participants who received serlopitant 1 mg may have a greater rate of relief of patient-reported pruritus intensity as measured by VAS compared to placebo; however, the 95% CI indicates that there may also be little to no difference between groups (126 participants; RR 1.50, 95% CI 0.89 to 2.54; low-certainty evidence).

We are uncertain of the effects of serlopitant 1 mg compared to placebo on the following outcomes due to very low-certainty evidence: adverse events (128 participants; RR 1.45, 95% CI 0.86 to 2.47); health-related quality of life (DLQI; 128 participants; MD -6.90, 95% CI -14.38 to 0.58); and sleep disturbances (PSSQ-I; 128 participants; RR 0.38, 95% CI 0.17 to 0.84).

- Participants who received serlopitant 0.25 mg may have a greater rate of relief of patient-reported pruritus intensity as measured by VAS compared to placebo; however, the 95% CI indicates that there may also be little to no difference between groups (127 participants; RR 1.66, 95% CI 1.00 to 2.77; low-certainty evidence).

We are uncertain of the effects of serlopitant 0.25 mg compared to placebo on the following outcomes due to very low-certainty evidence: adverse events (127 participants; RR 1.29, 95% CI 0.75 to 2.24); health-related quality of life (DLQI; 127 participants; MD -5.70, 95% CI -13.18 to 1.78); and sleep disturbances (PSSQ-I; 127 participants; RR 0.60, 95% CI 0.31 to 1.17).

- The most commonly reported adverse events were somnolence, diarrhoea, headache, and nasopharyngitis, among others. Our included study did not measure depression or patient satisfaction.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Little research has been conducted to investigate our review question. We found no eligible studies assessing the main comparisons of interest in this review.

We found evidence for only a certain subset of our interventions and participants of interest. The one included study assessed serlopitant in adults, and provided insufficient evidence to enable us to formulate conclusions.

Low-certainty evidence suggests that compared to placebo, serlopitant 5 mg may reduce pruritus intensity. Lower doses of 1 mg and 0.25 mg may also cause a greater rate of relief of itching intensity; however, at these doses, trial results are more uncertain.

We cannot make conclusions about effects of serlopitant on our other measured outcomes of interest - adverse effects, health related quality of life, and sleep disturbances - due to very low certainty evidence. (...)

Kommentare zum Review

- Gemischte Population. Keine Angaben zu Patienten mit Prurigo Nodularis.

3.2 Systematische Reviews

Qureshi AA et al., 2019 [3].

A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis.

Fragestellung

to provide a summary of evidence-based PN treatments.

Methodik

Population:

- PN patients

Intervention/Komparator:

- Siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- Siehe Ergebnisteil

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Scopus databases between January 1, 1990 and March 22, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Oxford Center for Evidence-based Medicine

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 35 original reports, including 15 prospective cohort studies, 11 retrospective reviews, 8 RCTs, and a single case series. Only 3 of the 8 RCTs included samples of > 22 patients with PN

Charakteristika der Population:

Table I. Randomized controlled trials for prurigo nodularis treatment with published results^{18,21,22,27,28,56,57,72}

| Studied intervention | Control group intervention | N | Key findings | Side effects |
|---|--|---|--|--|
| Betamethasone valerate 0.1% tape once daily ²¹ | Moisturizing itch-relief cream twice daily | 11/12 subjects completed treatment course | Betamethasone-treated side with better clinical response at week 4 compared with Aveeno-treated side (mean VAS reductions from baseline of 4.85 and 3.15 points, respectively) | None reported |
| Calcipotriol 50 µg/g ointment twice daily ¹⁸ | Betamethasone valerate 0.1% ointment twice daily | 10 | Number and size of nodules decreased 49% and 56%, respectively, in calcipotriol group and 18% and 25%, respectively, in betamethasone group after 8 weeks | Self-resolving mild perilesional skin irritation with calcipotriol |
| Pimecrolimus 1% cream twice daily ²² | Hydrocortisone 1% cream twice daily | 30 | Significant mean VAS reduction from baseline with both pimecrolimus (2.7 points) and hydrocortisone (2.8 points) treatments at day 10, along with significantly improved prurigo lesions for both treatments at 10 days, 4 weeks, and 8 weeks | Progression, suspected contact allergy to wound dressing |
| 308-nm excimer weekly ¹⁸ | Clobetasol 0.05% ointment once daily | 13 | PAIS with ≥40% improvement in 8 excimer-treated sites at week 34 compared with 3 clobetasol-treated sites, VAS with 63% improvement with excimer treatment at week 34 compared with 49% improvement with clobetasol treatment, and PGA with 6 excimer-treated sites were mild-almost clear at week 34 compared with 2 clobetasol-treated sites | Hyperpigmentation, erythema, burning, vesicles, and blistering |
| PUVA plus 308-nm excimer twice weekly ²⁷ | PUVA alone 4 times weekly | 21 | 6/11 patients receiving PUVA alone with complete remission, 7/10 patients receiving combination therapy with complete remission | PUVA alone; moderate erythema Combination therapy; erythema, vesicles and edema |
| Aprepitant 10 mg/g gel twice daily ⁵⁶ | Vehicle gel twice daily | 6 subjects with PN (19 total) | Presented for all patients combined and not PN patients alone; no significant difference in pruritus or lesion appearance improvement between groups (however, both groups with >50% reduction in VAS) | Pain at administration site, cutaneous reactions |
| Oral serlopitant 5 mg daily ⁵⁷ | Placebo daily | 127 | Significantly improved VAS reduction in serlopitant group (-3.6 cm) compared with the placebo group (-1.9 cm) at 8 weeks from baseline, 54.4% of serlopitant patients with ≥4 cm VAS response by week 8 compared with only 25.0% of placebo patients | Well-tolerated, only mild-moderate adverse events |
| Oral ketotifen 1 mg daily plus topical antibiotic 3 times daily (with halobetasol ointment daily plus oral hydroxyzine 25 mg as needed) ⁷² | Halobetasol ointment daily plus oral hydroxyzine 25 mg as needed alone | 27 | 9/14 patients in the ketotifen group had complete resolution of pruritus by the end of week 1, which was maintained until the end of week 4 (overall, 10/14 patients with complete resolution by the end of week 4 compared with 0/13 patients in the control group) | Many subjects with sedation and drowsiness at varying points throughout treatment |

PAIS, Physician Assessment of Individual Signs; PGA, Physician Global Assessment; PN, prurigo nodularis; PUVA, psoralen plus ultraviolet A light phototherapy; VAS, visual analog score.

Qualität der Studien:

- 6 of 8 reports investigating photo- and photochemotherapy = levels of evidence 2b or greater.
- Thalidomide was studied by 6 reports only 2 of which were rated level 2b or greater.
- Cyclosporine and methotrexate with level 4 evidence. Pregabalin, amitriptyline, paroxetine, fluvoxamine, and neurokinin-1 receptor antagonists have evidence in 5 level 2b studies.

Studienergebnisse:

- Keine Metaanalyse → Siehe Tabelle 1 unter „Key findings“

Anmerkung/Fazit der Autoren

This summary provides evidence-based guidance for practitioners while helping researchers to identify gaps in PN treatment development and study. In addition to direct treatment of comorbidities, patients with PN would benefit from safer and more effective systemic therapies. Neurokinin-1 receptor antagonists, k-opioid receptor modulators, and IL-31 receptor antibodies under recent investigation all show promise in achieving this goal. In addition, the genetic underpinning of disease warrants further investigation for possible development of targeted and personalized therapies. As new reports emerge, the variety of options in the practitioner's toolbox will grow to meet the needs of an equally diverse population of patients with PN.

3.3 Leitlinien

Weisshaar E et al., 2019 [4].

European Dermatology Forum (EDF)

European S2k Guideline on Chronic Pruritus.

Siehe auch: European Centre for Guidelines Development, European Dermatology Forum (EDF), 2020 [2]

Zielsetzung/Fragestellung

Consensus based (S2k) European guideline on chronic pruritus.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- This version is an updated version of the guideline that was published in 2012 and updated in 2014
- *“Systematic search for, and appraisal of evidence only applies to EuroGuiDerm Guidelines. For EuroGuiDerm Consensus Statements - these are done at the discretion of the Development Group – no systematic review process has to be completed.”*

| | | | | |
|-------------|-----|-----------|---|-----|
| EuroGuiDerm | S2k | Consensus | Representative subcommittee | YES |
| Consensus | | | Systematic evidence search and evaluation | NO |
| Statement | | | Reaching consensus in a structured way | YES |

LoE/GoR

- GRADE

| Quality of evidence | Definition |
|-------------------------|--|
| High ++++ | We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. |
| Moderate +++0 | We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different |
| Low ++00 | Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. |
| Very Low +000 | We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect |

Table 5: Wording of recommendations (15, 16, 19, 20)

| Strength | Wording | Symbols | Implications |
|--|---|---------|--|
| Strong recommendation for the use of an intervention | 'We recommend ...' | ↑↑ | We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision-making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy. |
| Weak recommendation for the use of an intervention | 'We suggest ...' | ↑ | We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision-making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate. |
| No recommendation with respect to an intervention | 'We cannot make a recommendation with respect to ...' | 0 | At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e.g. no reliable evidence data available, conflicting outcomes, etc.) |
| Weak recommendation against the use of an intervention | 'We suggest against ...' | ↓ | We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not. |
| Strong recommendation against the use of an intervention | 'We recommend against ...' | ↓↓ | We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations. |

Recommendations

THE CLINICAL PICTURE OF CHRONIC PRURITUS

- 4.1.1. Chronic pruritus in lesional and non-lesional skin. CP may occur as a common symptom in patients with dermatoses with primary skin lesions and systemic, neurologic

and psychiatric/psychosomatic diseases without primary skin lesions (9). In the 3 latter instances, the skin may appear normal or have skin lesions induced by scratching. In chronic and severe cases, patients can develop chronic prurigo (CPG), which may present as chronic nodular prurigo (CNP) or other subtypes (30). In these cases, a clinical diagnosis is difficult to establish and diagnostics should be performed.

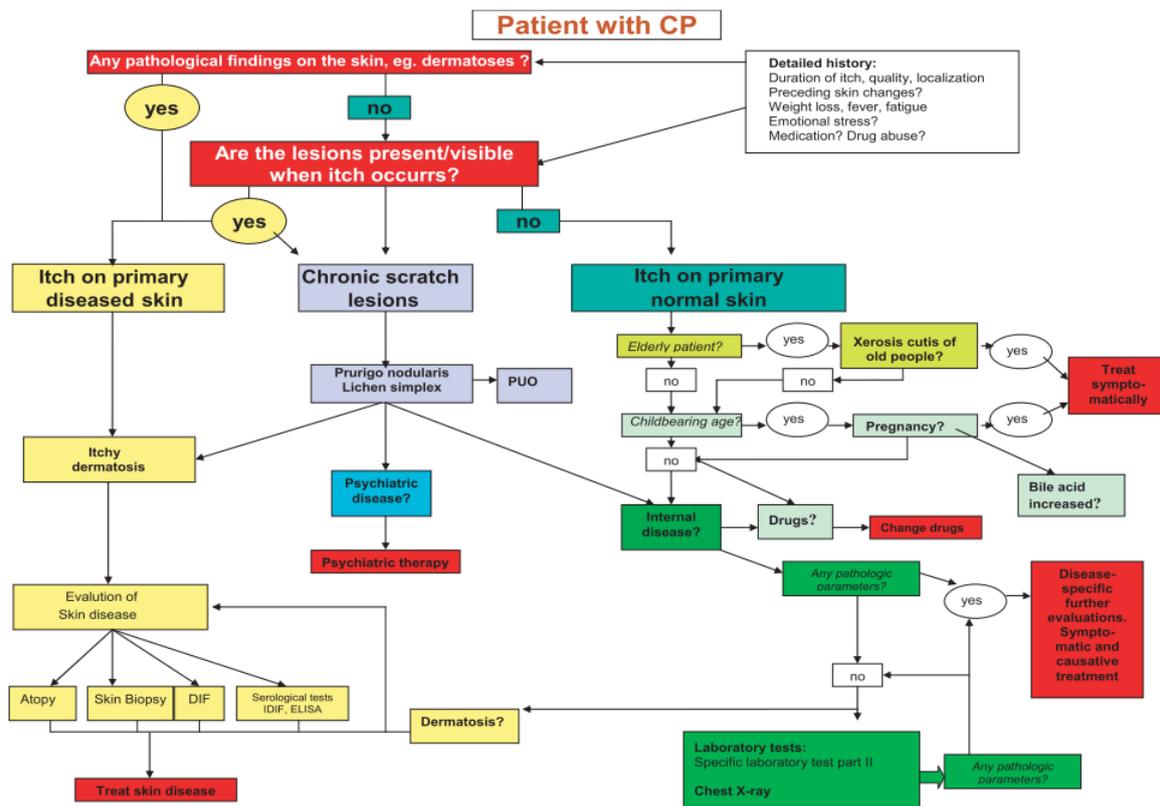


Fig. 1. Diagnostic algorithm.

- (...) Topical capsaicin's effects have been confirmed in controlled clinical trials for different pain syndromes and neuropathy, as well as notalgia paraesthetica (185), brachioradial pruritus (83), pruritic psoriasis (186, 187) and haemodialysis-related pruritus (188, 189). Case reports and case series described effects in hydroxyethyl starch-induced pruritus (190, 191), prurigo nodularis (191–194), lichen simplex (191, 193), nummular eczema (191), aquagenic pruritus (195) and psoralen and ultraviolet A (PUVA)-associated pruritus (196). Highconcentration topical capsaicin for the treatment of postherpetic neuralgia and HIV neuropathy have been evaluated in a Cochrane review (197).

Expert recommendation: We suggest topical capsaicin for localized forms of CP.

- (...) Some studies suggest that topical corticosteroids such as betamethasone valerate are effective in CNPG (203, 204). Intralesional application in single nodules of CPG may be considered but there are no studies verifying the efficacy of this therapy.

Expert recommendation: We recommend application of topical glucocorticosteroids in CP associated with inflammatory dermatoses and CPG. We recommend against topical glucocorticosteroids in CP on non-inflamed skin. We recommend against long-term treatment with topical glucocorticosteroids.

- (...) In an open study 30 patients with CNPG were treated with 75 mg pregabalin per day orally. Treatment improved itch in 76% of patients after a 3-month treatment course

(303). Pregabalin 50 mg every other day or 10 mg doxepin given daily for 4 weeks in patients with CKD-associated pruritus led to a significant improvement of pruritus in both groups, but was significantly more effective in patients receiving pregabalin (304). However, regarding the use of gabapentin or pregabalin an analysis by the US Renal Data System on a large cohort issued a caveat to the use of these drugs. Their use was associated with much higher hazards of altered mental status, falls and fractures (305).

Expert recommendation: We recommend gabapentin and pregabalin in neuropathic CP and in CKD-associated pruritus. We suggest gabapentin and pregabalin for refractory CP and PUO.

- (...) In a retrospective report on 13 patients with CNPG, 10 markedly improved on methotrexate at doses of 7.5–20 mg once weekly for a minimum of 6 months (370). In a recent multicenter study, a 90% overall response rate was reported in 39 patients with difficult-to-treat prurigo using methotrexate with a median weekly dose of 15 mg (371).

Expert recommendation: We suggest cyclosporine, methotrexate and azathioprine for refractory CP associated with inflammatory dermatoses and CPG.

- (...) Several case series and case reports suggest a positive role of the NK1R antagonist aprepitant in CP, e.g. cutaneous T-cell lymphoma, solid tumours, drug-induced pruritus, CP with atopic predisposition and CNPG (377–382). However, recent controlled trials including a randomized double-blind, placebo-controlled phase-II study using topical or systemic aprepitant failed to show a benefit compared to placebo (383–385). Serlopitant is a novel NK1R antagonist that can be administered for long-term therapy. RCTs demonstrated a significant effect on pruritus of CPG and was well tolerated (386, 387).

Expert recommendation: We suggest NK1R antagonists such as serlopitant in refractory CP and CPG.

Referenzen:

9. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):291-4.
30. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1059-65.
183. Lysy J, Sistiery-Ittah M, Israelit Y, Shmueli A, StraussLiviatan N, Mindrul V, et al. Topical capsaicin--a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus ani: a randomised, placebo controlled, crossover study. *Gut.* 2003;52(9):1323-6
185. Wallengren J, Klinker M. Successful treatment of notalgia paresthetica with topical capsaicin: vehicle-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(2 Pt 1):287-9.
187. Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, Dodd WA, Jarratt MT, Katz HI, et al. A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(3):438-42.
188. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, Searle EA, Pollack VE. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(1):91-4.
189. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP. Hemodialysisrelated pruritus: a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron.* 1996;72(4):617-22.
190. Szeimies RM, Stolz W, Wlotzke U, Korting HC, Landthaler M. Successful treatment of hydroxyethyl starchinduced pruritus with topical capsaicin. *Br J Dermatol.* 1994;131(3):380-2.
191. Reimann S, Luger T, Metze D. [Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain]. *Hautarzt.* 2000;51(3):164-72.
192. Hoogenberg K, Tupker RA, van Essen LH, Smit AJ, Kallenberg CG. Successful treatment of ulcerating livedo reticularis with infusions of prostacyclin. *Br J Dermatol.* 1992;127(1):64-6.
193. Tupker RA, Coenraads PJ, van der Meer JB. Treatment of prurigo nodularis, chronic prurigo and neurodermatitis circumscripta with topical capsaicin. *Acta Derm Venereol.* 1992;72(6):463.
194. Ständer S, Luger T, Metze D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(3):471-8.
195. Lotti T, Teofoli P, Tsampau D. Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(2 Pt 1):232-5.
196. Kirby B, Rogers S. Treatment of PUVA itch with capsaicin. *Br J Dermatol.* 1997;137(1):152.

197. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore R. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;28(2):CD007393.
203. Saraceno R, Chiricozzi A, Nisticò SP, Tiberti S, Chimenti S. An occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% for the treatment of prurigo nodularis. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(6):363-6.
204. Siepmann D, Lotts T, Blome C, Braeutigam M, Phan NQ, Butterfass-Bahloul T, et al. Evaluation of the antipruritic effects of topical pimecrolimus in non-atopic prurigo nodularis: results of a randomized, hydrocortisone-controlled, doubleblind phase II trial. *Dermatology.* 2013;227(4):353-60.
303. Mazza M, Guerriero G, Marano G, Janiri L, Bria P, Mazza S. Treatment of prurigo nodularis with pregabalin. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(1):16–8.
304. Foroutan N, Etmiman A, Nikvarz N, Shojai Shahrokh Abadi M. Comparison of pregabalin with doxepin in the management of uremic pruritus: a randomized single blind clinical trial. *Hemodial Int.* 2017;21(1):63-71.
305. Ishida JH, McCulloch CE, Steinman MA, Grimes BA, Johansen KL. Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1970-9.
370. Spring P, Gschwind I, Gilliet M. Prurigo nodularis: retrospective study of 13 cases managed with methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(4):468-73.
371. Klejtman T, Beylot-Barry M, Joly P, Richard MA, Debarbieux S, Misery L, et al. Treatment of prurigo with methotrexate: a multicentre retrospective study of 39 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(3):437-40.
377. Vincenzi B, Fratto ME, Santini D, Tonini G. Aprepitant against pruritus in patients with solid tumours. *Support Care Cancer.* 2010;18(9):1229-30.
378. Torres T, Fernandes I, Selores M, Alves R, Lima M. Aprepitant: Evidence of its effectiveness in patients with refractory pruritus continous. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(1):e14-5.
379. Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerdts S, Utikal J. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):665-7.
380. Vincenzi B, Tonini G, Santini D. Aprepitant for erlotinibinduced pruritus. *N Engl J Med.* 2010;363(4):397-8.
381. Ständer S, Luger TA. NK-1 antagonists and itch. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;226:237-55.
382. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One.* 2010;5(6):e10968.
383. Lönndahl L, Holst M, Bradley M, Killasli H, Heilborn J, Hall MA, et al. Substance P antagonist aprepitant shows no additive effect compared with standardized topical treatment alone in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(3):324-28.
384. Ohanyan T, Schoepke N, Eirefelt S, Hoey G, Koopmann W, Hawro T, et al. Role of substance P and its receptor neurokinin 1 in chronic prurigo: a randomized, proof-of-concept, controlled trial with topical aprepitant. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(1):26-31.
385. Tsianakas A, Zeidler C, Riepe C, Borowski M, Forner C, Gerss J, et al. Aprepitant in histamine-refractory chronic nodular prurigo: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, phase- II trial (APREPRU). *Acta Derm Venereol.* 2019; 99:379–385.
386. Yosipovitch G, Ständer S, Kerby MB, Larrick JW, Perlman AJ, Schnipper EF, et al. Serlopiant for the treatment of chronic pruritus: Results of a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):882-91.e10.
387. Ständer S, Kwon P, Hirman J, Perlman AJ, Weisshaar E, Metz M, et al. Serlopiant reduced pruritus in patients with Prurigo Nodularis in a phase 2, randomized, placebocontrolled trial. *Am J Acad Dermatol.* 2019 <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.052>.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2022) am 21.02.2022

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | [mh Prurigo] |
| 2 | (Prurigo OR pruriginous):ti,ab,kw |
| 3 | "chronic pruritus":ti,ab,kw |
| 4 | {OR #1-#3} |
| 5 | #4 with Cochrane Library publication date from Feb 2017 to present |

Systematic Reviews in PubMed am 21.02.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | Prurigo[mh] |
| 2 | Prurigo[tiab] OR pruriginous[tiab] |
| 3 | "chronic pruritus"[tiab] |
| 4 | (#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR |

| # | Suchfrage |
|---|--|
| | publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))) |
| 5 | ((#4) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) |
| 6 | (#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Leitlinien in PubMed am 21.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | Prurigo[mh] OR Pruritus[majr] |
| 2 | Prurigo[tiab] OR pruriginous[tiab] |
| 3 | chronic[tiab] AND prurit*[tiab] |
| 4 | #1 OR #2 OR #3 |
| 5 | (#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>) |
| 6 | ((#5) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])) |
| 7 | (#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 21.02.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Andrade A, Kuah CY, Martin-Lopez JE, Chua S, Shpadaruk V, Sanclemente G, et al.** Interventions for chronic pruritus of unknown origin. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(1):Cd013128. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013128.pub2>.
2. **European Centre for Guidelines Development, European Dermatology Forum (EDF).** EuroGuiDerm guideline and consensus statement development manual: a pragmatic manual for the development of high-quality guidance in dermatology, version 1.3 [online]. Zürich (SUI): EDF; 2020. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: https://www.edf.one/dam/jcr:c3d57052-678b-4901-9957-8711bac3aa20/EuroGuiDe_Manual_v1.3_20-03-03_for_website.pdf.
3. **Qureshi AA, Abate LE, Yosipovitch G, Friedman AJ.** A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(3):756-764.
4. **Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al.** European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol* 2019;99(5):469-506.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-043

Kontaktdaten

Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Indikation gemäß Beratungsantrag

„für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Eine Therapie ist derzeit nicht für die Behandlung der chronisch nodulären Prurigo (syn: Prurigo nodularis) zugelassen. Der Behandlungsstandard der Therapie einer chronisch nodulären Prurigo (CNPG) des Erwachsenen wurde u.a. in der AWMF S2k Leitlinie zur Therapie des chronischen Pruritus (zuletzt publiziert: Ständer S et al. 2017; Überarbeitung 2021 aktuell eingereicht) formuliert und basiert auf wenigen randomisierten kontrollierten Studien und zum überwiegenden Teil auf Fallberichten und Expertenerfahrung. Dementsprechend wird eine systemische Therapie nichtsedierende systemische H1-Antihistaminika, UV-Phototherapie, Gabapentinoide, Immunsuppressiva (insbesondere Cyclosporin, Methotrexat, Azathioprin), Opioidmodulatoren (Naltrexon, Naloxon) und Aprepitant (Tsianakas et al. 2019) empfohlen. Dupilumab wurde in die Empfehlungen mit aufgenommen, da umfangreiche internationale Fallberichte von einer Besserung der CNPG bei Indikationsgemäßem Einsatz bei der atopischen Dermatitis berichteten (Patruno et al. 2021).

Die topische Therapie hat einen wichtigen adjuvanten Stellenwert bei der mittelschweren bis schweren CNPG, da die Patienten neben der Pruritusreduktion eine Heilung der Kratz-verursachten Läsionen wünschen (d.h. Abheilung von Exkoriationen, Krusten, Ausgleich der Xerosis) (Pereira et al. 2018). Es werden topische Kortikosteroide, Calcineurininhibitoren (Pimecrolimus, Tacrolimus) und Capsaicin zur topischen Therapie empfohlen.

Publizierte randomisierte kontrollierte Studien sind für topische Kortikosteroide, Pimecrolimus und UV-Therapie verfügbar. Zu Serlopitant (Neurokinin 1 Antagonist) und Nemolizumab liegen publizierte Phase II Studien vor (Ständer et al. 2019, Ständer et al. 2020). Die Substanzen sind derzeit nicht verfügbar. Zu Dupilumab wurden kürzlich zwei positive Phase III Studien als Pressemitteilung des Sponsors veröffentlicht.

Die Versorgung der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CNPG erfolgt hauptsächlich in dermatologischen Praxen, Kliniken und Expertenzentren. Am häufigsten werden topische Therapien (hier hauptsächlich Kortikosteroide), Antihistaminika, eine UV-Therapie und systemische Immunsuppressiva eingesetzt. An Expertenzentren laufen Phase II/III Studien mit innovativen Substanzen (z.B. Nalbuphin, Vixarelizumab). Im Rahmen dieser Studien werden als rescue therapy ebenfalls z.B. topische Kortikosteroide und Antihistaminika eingesetzt.

Patruno C, Napolitano M, Argenziano G, Peris K, Ortoncelli M, Girolomoni G, Offidani A, Ferrucci SM, Amoroso GF, Rossi M, Stingeni L, Malara G, Grieco T, Foti C, Gattoni M, Loi C, Iannone M, Talamonti M, Stinco G, Rongioletti F, Pigatto PD, Cristaudo A, Netti E, Corazza M, Guarneri F, Amerio P, Esposito M, Belloni Fortina A, Potenza C, Fabbrocini G; DADE - Dupilumab for Atopic Dermatitis of the Elderly study group. Dupilumab therapy of atopic dermatitis of the elderly: a multicentre, real-life study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Apr;35(4):958-964.

Pereira MP, Zeidler C, Wallengren J, Halvorsen JA, Weisshaar E, Garcovich S, Misery L, Brenaut E, Savk E, Potekaevev N, Lvov A, Bobko S, Szepietowski JC, Reich A, Bozek A, Legat FJ, Metz M, Streit M, Serra-Baldrich E, Goncalo M,

| |
|---|
| Kontaktdaten Deutsche Dermatologische Gesellschaft |
| Indikation gemäß Beratungsantrag „für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ |
| <p>Storck M, Nau T, Hoffmann V, Steinke S, Greiwe I, Dugas M, Augustin M, Ständer S. Chronic Nodular Prurigo: A European Cross-sectional Study of Patient Perspectives on Therapeutic Goals and Satisfaction. Acta Derm Venereol 2021; 101: adv00403</p> <p>Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, Bieber T, Misery L, Wollenberg A, Reich A, Ahmad F, Piketty C. Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. N Engl J Med. 2020; 382:706-716</p> <p>Ständer S, Kwon P, Hirman J, Perlman AJ, Weisshaar E, Metz M, Luger TA, TCP-102 Study Group. Serlopitant Reduced Pruritus in Patients with Prurigo Nodularis in a Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Trial. J Am Acad Dermatol 2019; 80: 1395-1402</p> <p>Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Bayer G, Kremer AE, Legat FJ, Maisel P, Mettang T, Metz M, Nast A, Niemeier V, Raap U, Schneider G, Ständer H, Staubach P, Streit M, Weisshaar E. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. J Dtsch Dermatol Ges. 2017; 15: 860-873</p> <p>Tsianakas A, Zeidler C, Riepe C, Borowski M, Forner C, Gerss J, Metz M, Staubach P, Raap U, Kaatz M, Urban M, Luger TA, Ständer S. Aprepitant in anti-histamine-refractory chronic nodular prurigo: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, phase-II trial (APREPRU). Acta Dermatol Venereol. 2019; 99:379-385</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Die Behandlung orientiert sich regelhaft an der Schwere der Erkrankung, Alter, Komorbidität und Komedikation der Patienten sowie bereits eingesetzte und nicht ausreichend effiziente Vortherapien. Für die Schwere der CNPG werden zum einen die klinische Ausprägung (d.h. Anzahl der Knoten), zum anderen von Patienten berichtete Beschwerden (am häufigsten: Pruritusintensität, Schlafstörung, Einschränkung der dermatologischen Lebensqualität) herangezogen (Zeidler et al. 2021, Pölking et al. 2018). Dabei ist die Schwere der Erkrankung unabhängig von Alter, Komorbidität und Komedikation und als unabhängiger Faktor zu berücksichtigen. Daher wird aus dem o.g. Therapien individuell ein Plan für die Patienten erstellt. Unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei mittelschwerer zu schwerer CNPG sind in der Leitlinie nicht vorgesehen und richten sich nach o.g. Kriterien.</p> <p>Zeidler C, Pereira MP, Augustin M, Spellman M, Ständer S. Investigator's Global Assessment of Chronic Prurigo: A New Instrument for Use in Clinical Trials. Acta Derm Venereol 2021; 101: adv00401</p> <p>Pölking J, Zeidler C, Schedel F, Osada N, Augustin M, Metze D, Pereira MP, Yosipovitch G, Bernhard JD, Ständer S. Prurigo Activity Score (PAS): Validity and Reliability of a New Instrument to Monitor Chronic Prurigo. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32: 1754-1760</p> |