

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von  
mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis)

Vom 5. Oktober 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	14
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>15</b>
<b>2.5</b>	<b>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</b> .....	<b>18</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>22</b>

## **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](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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.

---

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

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
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 Pruritus<sup>2</sup> 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

---

<sup>2</sup> 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](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-048l_S2k_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus_2022-09.pdf)

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-Leitlinie<sup>2</sup> die Anwendung einer UV-Phototherapie bei entzündlichen Dermatosen und Kratzläsionen. Im Vergleich zur starken Empfehlung für eine Basistherapie mit Emollienzien und der kurzfristigen Therapie mit topischen Glukokortikoiden bei steroidresponsiver Dermatoase 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 sogenannte 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 schlechtmöglichsten 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  $\geq 4$  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  $\geq 11$  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 Emollienzien 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](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/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch 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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener 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 Fertigen					

Stand Lauer-Taxe: 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