

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	33

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf geschlechtsspezifische Endsilben verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte zu Woche 24 und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.....	18
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Atopische Dermatitis
AESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSG	Bundessozialgericht
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimensions - Visual Analogue Scale</i>
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IGA-PN-A	<i>Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis Activity</i>
IGA-PN-S	<i>Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis Stage</i>
IPD	<i>Individual Patient Data</i>
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAS	<i>Prurigo Activity Score</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGIS	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PN	Prurigo nodularis
PT	<i>Preferred Term</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RR	<i>Risk Ratio</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Kortikosteroide

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	Unerwünschte Ereignisse
WI-NRS	<i>Worst-Itch Numerical Rating Scale</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Lützowstraße 107 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Sanofi Winthrop Industrie
<b>Anschrift:</b>	82 avenue Raspail 94250 Gentilly Frankreich



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Dupilumab
<b>Handelsname:</b>	Dupixent®
<b>ATC-Code:</b>	D11AH05
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42098
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	12727279 12727291 14350117 14350123 14350152 14350169 14350175 14350181
<b>ICD-10-GM-Code</b>	L28.1
<b>Alpha-ID</b>	I6091

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	12.12.2022	G
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen <sup>a</sup> , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26.09.2017
Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit	06.05.2019

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u> In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit <math>\geq 150</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> und/oder FeNO-Werte <math>\geq 20</math> ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von <math>\geq 150</math> und <math>\geq 300</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> sowie FeNO Werte von <math>\geq 25</math> und <math>\geq 50</math> ppb.</p>	
<p>Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen<sup>a</sup> ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p>	01.08.2019
<p>Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.</p>	24.10.2019
<p>Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre<sup>b</sup>, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen</p>	25.11.2020
<p>Dupilumab ist angezeigt als Add-On-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u> In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit <math>\geq 150</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> und/oder FeNO-Werte <math>\geq 20</math> ppb. (...) Die Wirksamkeit wurde in Populationen mit Typ-2-Inflammation anhand der Eosinophilenzahl im Blut von <math>\geq 150</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> oder FeNO Werte von <math>\geq 20</math> ppb beurteilt.</p>	04.04.2022

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend kontrolliert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1:  <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei eosinophiler Ösophagitis (EoE)</u>            In den TREET Teilen A und B musste bei allen eingeschlossenen Patienten zuvor eine konventionelle medikamentöse Therapie (Protonenpumpenhemmer) versagt haben. 74 % waren vor Studienaufnahme mit einer anderen konventionellen medikamentösen Therapie (orale topische Kortikosteroide) behandelt worden. In TREET Teil B waren 49 % der mit oralen topischen Kortikosteroiden behandelten Patienten unzureichend therapiert, haben diese nicht vertragen oder diese waren kontraindiziert.</p>	23.01.2023
<p>Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren<sup>b</sup>, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p>	15.03.2023
<p>a: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Erstzulassung am 26.09.2017 bezieht sich allerdings nur auf die Erwachsenen, die Zulassungserweiterung am 01.08.2019 nur auf die Jugendlichen.</p> <p>b: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Zulassungserweiterung am 25.11.2020 bezieht sich allerdings nur auf die Kinder von 6 bis 11 Jahren, die Zulassungserweiterung am 15.03.2023 nur auf die Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren.</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
G	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zVT wurde durch den G-BA im Beratungsgespräch vom 12. Mai 2022 festgelegt (Vorgangsnummer 2022-B-043) und lautet:

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik“.

Nach Auskunft des G-BA können topische und/oder systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen. Der G-BA benennt ohne weitere Anmerkungen folgende Optionen: topische Kortikosteroide (TCS), topische Calcineurininhibitoren (TCI), topisches Capsaicin, UV-Phototherapie, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, Gabapentin, Pregabalin, Ciclosporin und Methotrexat. Im Dossier getroffene Einschränkungen der Therapieoptionen sind gemäß Beratungsgespräch zu begründen.

Der G-BA führt weiterhin aus, dass, sofern für die Patienten im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie eine Therapieanpassung (z. B. mit hochdosierten topischen Kortikosteroiden) indiziert ist, diese vorgenommen werden sollte.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Prurigo nodularis (PN, auch als chronisch noduläre Prurigo bezeichnet) ist eine seltene chronisch-entzündliche Hauterkrankung mit einem sehr hohen Leidensdruck, die durch quälenden, schmerzhaften chronischen Pruritus, ein anhaltendes Kratzverhalten und die Ausbildung von nodulären sekundären Kratzläsionen gekennzeichnet ist. In schweren Fällen können es über hundert stark juckende, teils auch schmerzende, Knoten sein, welche die Patienten stark in ihrer Lebensqualität einschränken und mit einer erheblichen Krankheitslast einhergehen.

Der Pruritus löst ein zwanghaftes Kratzen der Haut aus, welches wiederum Schmerzen verursacht und nur temporär die Juckwahrnehmung reduziert. Durch die nur sehr kurzfristige Reduzierung der Juckwahrnehmung wird langfristig gar weiteres Kratzen gefördert. Die Haut wird durch das Kratzen stark geschädigt; Entzündungsvorgänge werden dauerhaft aufrechterhalten und verstärkt und somit der Pruritus weiter gefördert. Charakteristisch für die Prurigo nodularis ist der stark ausgeprägte Kreislauf aus Pruritus und mechanischer Reizbeantwortung, dem sogenannte Juck-Kratz-Zyklus, welcher zu der Angewohnheit des täglichen, automatischen und z.T. unbewussten Kratzens führt.

Bei persistierendem Pruritus entwickeln sich an den juckenden Hautstellen Hämatome, Blutungen, Erosionen, Exkorationen, Ulzerationen, runde oder lineare Krusten und bei fortgeführtem Kratzen flächige oder papulöse Lichenifikationen. Diese treten in Form von Papeln, Plaques oder, im Fall der Prurigo nodularis, in Form von Knoten auf.

Die Prurigo nodularis verursacht schwere und persistente Symptome: neben dem stechenden, brennenden und quälenden Pruritus können auch Schmerzen, Schlafstörungen und daraus resultierend starke Einschränkungen der Lebensqualität sowie Depressionen und Angstsymptome auftreten. Auch sind die Hautläsionen für Außenstehende oft sichtbar. Die Patienten erleben aufgrund ihrer Erkrankung häufig eine soziale Stigmatisierung, wodurch sich der Leidensdruck weiter verstärkt.

In dem beschriebenen Anwendungsgebiet besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an wirksamen und sicheren Behandlungsoptionen, da es bislang für die PN keine zugelassenen Systemtherapien gibt.

Zur Entscheidungsfindung einer PN-Therapie kann die Leitlinie „Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus“ herangezogen werden. Sie beschreibt den chronischen Pruritus als fachübergreifendes Leitsymptom zahlreicher Erkrankungen, inklusive der PN, und formuliert allgemeine Hinweise zur Therapie.

Bereits trockene Haut kann Pruritus verursachen oder einen bestehenden Pruritus anderer Genese verstärken. Daher empfiehlt die aktuelle Leitlinie eine optimale Basistherapie zur effizienten Rückfettung, Hydratisierung und Stabilisierung der physiologischen Hautbarriere mit Emollienten. Die Pruritus-lindernde Wirkung von Emollienten wurde vielfach belegt.

Zusätzlich zur Basistherapie geht die Leitlinie auf die spezifischen Therapieoptionen bei der Prurigo nodularis ein. Hierbei werden regelhaft topische Kortikosteroide eingesetzt. Da die PN

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine chronisch-entzündliche Dermatose ist, können TCS, die im Wesentlichen antiinflammatorisch wirken, im Rahmen ihrer Zulassung für juckende oder entzündliche Hauterkrankungen angewendet werden. Darüber hinaus wirken TCS nicht nur lindernd auf den Juckreiz, sondern sie können auch die Abheilung der typischen Knoten bei der PN, welche als sekundäre entzündliche Kratzläsionen beschrieben werden, fördern. Bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis kommt den topischen Kortikosteroiden daher der größte Stellenwert zu. Im deutschen Versorgungskontext werden TCS auch mit Abstand am häufigsten verordnet: Über 60 % der Patienten erhalten im Rahmen ihrer PN-Behandlung TCS (siehe auch Modul 3).

Eine wirksame systemische Therapieoption mit adäquatem Sicherheitsprofil und einer indikationsspezifischen Zulassung für die PN stand Patienten bislang jedoch noch nicht zur Verfügung.

In Ermangelung zugelassener Systemtherapien und da sich die Therapie dieser seltenen und chronischen Erkrankung meist über einen langen Zeitraum erstreckt, empfiehlt die Leitlinie in diesem Zusammenhang, sich mit den Patienten zu gegebener Zeit über Off-label-Substanzen, Nebenwirkungsmanagement und Frustration bezüglich des Therapieversagens abzustimmen, damit die Therapieadhärenz erhalten bleibt. Da es sich um ein Anwendungsgebiet mit hohem ungedecktem therapeutischem Bedarf handelt, in dem die Patienten bislang überwiegend untertherapiert waren und in dem bislang keine Systemtherapien zugelassen waren, führt die Leitlinie auch Off-Label-Therapien auf, mit denen ein Therapieversuch in Erwägung gezogen werden kann.

Für die in der Leitlinie benannten Off-label-Systemtherapien für die PN existiert insgesamt wenig Evidenz. Die Datenlage umfasst lediglich einzelne Fallserien oder Fallberichte mit nur geringer Aussagekraft. Auch das IQWiG-Methodenpapier schreibt einer derartig mangelhaften Evidenzsituation lediglich eine minimale qualitative Ergebnissicherheit zu. Die genannten Off-Label-Systemtherapeutika sind zudem mit schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet und ihr Einsatz bei einem Großteil der typischen PN-Patienten auch wegen vorliegender Komorbiditäten und aufgrund mangelnder Verträglichkeit stark eingeschränkt.

In Anbetracht fehlender aussagekräftiger und belastbarer Evidenz für die Wirksamkeit sowie den häufig auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen muss ein Behandlungsversuch mit Off-Label Therapien im Einzelfall gründlich abgewogen werden – besonders vor dem Hintergrund, dass für die PN mit den TCS auch eine zugelassene Behandlungsoption vorliegt. In der Regel führt der Einsatz der Off-label Therapien nicht zu einer zufriedenstellenden Krankheitskontrolle der bislang stark unterversorgten Patienten im Anwendungsgebiet. Lediglich in gut begründeten Einzelfällen erscheint der Off-label-Einsatz dieser Systemtherapeutika daher vertretbar.

Aufgrund der fehlenden Zulassung, der ungenügenden Evidenzlage und der Sicherheitsbedenken stellen diese Therapien dementsprechend insbesondere im Rahmen von klinischen Studien ungeeignete, nicht zweckmäßige und nur schwer umsetzbare Komparatoren dar.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den Studien PRIME und PRIME2 wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Erkrankungsschwere und Vortherapien basierend auf Zulassungsstatus und Evidenzlage in beiden Studienarmen als Hintergrundtherapie umgesetzt. Ein Großteil der Patienten hatte vor Studienbeginn bereits eine lange Krankheitsgeschichte mit verschiedenen topischen und systemischen Off-label-Behandlungsversuchen erfahren. Für die nicht zugelassenen und häufig mit starken Nebenwirkungen behafteten Systemtherapeutika hatte die Anwendung explorativen Charakter und war zeitlich limitiert. Wiederholte Therapieversuche mit den gleichen Systemtherapeutika wären im Regelfall mit nur geringer Aussicht auf Erfolg verbunden. Daher stellen die besser verträglichen topischen Therapieoptionen eine geeignete Hintergrundtherapie in den Studien PRIME und PRIME2 dar, um die Krankheit zu kontrollieren. Die Patienten können in den Studien eine bestehende Therapie mit TCS (die Auflistung der erlaubten TCS im Rahmen der Hintergrundtherapie ist in Anhang-4G dargestellt und beinhaltet TCS der Klassen I bis III) oder TCI zusätzlich zu einer Basispflege mit Emollienzien patientenindividuell fortführen. Für Patienten mit weiterem Eskalationsbedarf besteht zudem die Option einer Notfalltherapie mit weiteren TCS der Klasse III oder Klasse IV oder mit TCI, sofern die Patienten nicht bereits eine stabil eingestellte TCI-Therapie zu Studienbeginn erhielten. Zwar sollte keine dauerhafte Anwendung von höherpotenten TCS, insbesondere der Klasse IV erfolgen, im Rahmen der Notfalltherapie ist sie jedoch bei Bedarf einer Therapieeskalation indiziert. Eine Therapieanpassung kann demnach vorgenommen werden, sofern diese indiziert ist. Auch die Möglichkeit, die TCS- oder TCI-Therapie bei abgeheilten Läsionen zu reduzieren oder abzusetzen, trägt diesem individuellen, bedarfsgerechten Therapiekonzept Rechnung.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz stellen somit die topischen Kortikosteroide die geeignete patientenindividuelle Therapie als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Aufgrund der unzureichenden Evidenz und insbesondere der fehlenden Zulassung im Indikationsgebiet können die weiteren Optionen, wie UV-Phototherapie, Gabapentin, Pregabalin, Ciclosporin oder Methotrexat, Antihistaminika oder Capsaicin nicht als zweckmäßige Behandlungsoptionen angesehen werden. Darüber hinaus sind die genannten off-label Therapien teilweise mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet und an individuelle medizinische Voraussetzungen geknüpft, die der Zweckmäßigkeit der Therapie ebenfalls keine Rechnung tragen. Auch ein kürzlich gefasstes Urteil des BSG (Bundessozialgericht) diskutiert den Stellenwert von Off-Label Produkten in der zVT kritisch und führt aus, dass der Arzneimitteleinsatz im Off-Label-Use grundsätzlich keine zweckmäßige Vergleichstherapie sein könne, "weil dieser Einsatz nicht von den zuständigen Zulassungsbehörden auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft und gestützt hierauf zugelassen worden ist" (BSG, B 3 KR 14/21 R vom 22.02.2023). Des Weiteren sind Off-Label-Therapien nicht regelhaft erstattungsfähig.

Mit Dupilumab steht die erste zugelassene Systemtherapie für die Behandlung von PN zur Verfügung. Darüber hinaus ist es auch die erste spezifisch für das Indikationsgebiet zugelassene Therapieoption überhaupt. Mit den Studien PRIME und PRIME2 gibt es nun erstmalig qualitativ hochwertige und belastbare Evidenz in diesem Anwendungsgebiet in Form von zwei randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien. Die Umsetzung der zVT in der Hintergrund- und Notfalltherapie der beiden Studien stellt unter Berücksichtigung der Schwere der



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erkrankung und der Vortherapien gemäß der vorliegenden Evidenzsituation eine patientenindividuell zweckmäßige Behandlung dar.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die vorliegende Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, beruht auf der gepoolten Population der beiden Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24. Bei PRIME und PRIME2 handelt es sich um die ersten randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien für das Krankheitsbild der Prurigo nodularis. Beide Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer PN, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet, die mit für das Anwendungsgebiet validierten Instrumenten erhoben wurden. Die untersuchten Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde.

Tabelle 1-7 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse zu den in den Studien PRIME und PRIME2 untersuchten patientenrelevanten Endpunkten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte zu Woche 24 und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
<b>Morbidität</b>					
WI-NRS					
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS	OR RR RD	5,33 [2,45; 11,63]; <0,0001 2,77 [1,71; 4,48]; <0,0001 41,00 [25,41; 56,60]; <0,0001	10,04 [4,13; 24,42]; <0,0001 3,51 [2,13; 5,80]; <0,0001 45,58 [32,13; 59,03]; <0,0001	7,04 [3,91; 12,68]; <0,0001 3,11 [2,20; 4,40]; <0,0001 43,37 [33,11; 53,63]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Zeit bis zur Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS	HR	2,53 [1,57; 4,08]; 0,0001	2,06 [1,29; 3,29]; 0,0024	2,24 [1,61; 3,12]; <0,0001	
Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-1,89 [-2,72; -1,05]; <0,0001 -0,75 [-1,08; -0,42]	-1,90 [-2,74; -1,06]; <0,0001 -0,74 [-1,06; -0,41]	-1,74 [-2,35; -1,13]; <0,0001 -0,68 [-0,92; -0,44]	
<i>Skin-Pain-NRS</i>					
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i>	OR RR RD	4,81 [2,08; 11,13]; <0,0001 1,62 [1,25; 2,09]; 0,0002 31,61 [16,90; 46,33]; <0,0001	5,08 [2,44; 10,55]; <0,0001 2,13 [1,51; 3,00]; <0,0001 39,03 [24,08; 53,98]; <0,0001	4,96 [2,86; 8,61]; <0,0001 1,83 [1,49; 2,26]; <0,0001 35,45 [24,92; 45,97]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-1,74 [-2,60; -0,87]; <0,0001 -0,66 [-0,99; -0,33]	-1,62 [-2,44; -0,80]; 0,0001 -0,65 [-0,98; -0,32]	-1,50 [-2,11; -0,89]; <0,0001 -0,58 [-0,82; -0,35]	
<i>Sleep-Quality-NRS</i>					
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i>	OR RR RD	4,06 [1,94; 8,51]; <0,0001 2,12 [1,41; 3,19]; 0,0003 33,27 [17,65; 48,88]; <0,0001	2,30 [1,19; 4,45]; 0,0098 1,73 [1,11; 2,70]; 0,0157 21,30 [5,12; 37,47]; 0,0099	2,97 [1,82; 4,85]; <0,0001 1,92 [1,42; 2,60]; <0,0001 27,08 [15,77; 38,39]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	1,02 [0,36; 1,68]; 0,0023 0,51 [0,18; 0,84]	0,30 [-0,48; 1,08]; 0,4504 0,13 [-0,20; 0,45]	0,54 [0,02; 1,06]; 0,0424 0,24 [0,01; 0,48]	
EQ-5D-VAS					
Patienten mit einer	OR	3,53 [1,51; 8,26]; 0,0022	2,43 [1,21; 4,90]; 0,0117	2,85 [1,66; 4,87]; <0,0001	Zusatznutzen:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
Verbesserung von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS	RR RD	2,50 [1,30; 4,82]; 0,0060 23,29 [8,94; 37,64]; 0,0015	1,75 [1,12; 2,73]; 0,0139 20,20 [4,91; 35,49]; 0,0096	2,01 [1,39; 2,92]; 0,0002 21,69 [11,18; 32,21]; <0,0001	Ausmaß erheblich
Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	8,33 [3,10; 13,56]; 0,0018 0,53 [0,20; 0,87]	8,95 [3,16; 14,75]; 0,0025 0,53 [0,19; 0,87]	7,69 [3,88; 11,51]; <0,0001 0,48 [0,24; 0,72]	
PGIC					
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0)	OR	5,90 [2,59; 13,42]; <0,0001	5,88 [2,67; 12,94]; <0,0001	5,89 [3,33; 10,41]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	2,59 [1,67; 4,00]; <0,0001	3,27 [1,86; 5,74]; <0,0001	2,86 [2,02; 4,05]; <0,0001	
	RD	40,13 [25,30; 54,97]; <0,0001	36,51 [22,38; 50,65]; <0,0001	38,26 [28,02; 48,50]; <0,0001	
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1)	OR	18,74 [6,19; 56,71]; <0,0001	7,18 [3,39; 15,17]; <0,0001	10,11 [5,47; 18,69]; <0,0001	
	RR	2,25 [1,66; 3,04]; <0,0001	2,32 [1,66; 3,24]; <0,0001	2,28 [1,82; 2,86]; <0,0001	
	RD	48,04 [35,11; 60,97]; <0,0001	45,96 [31,63; 60,28]; <0,0001	46,96 [37,28; 56,65]; <0,0001	
Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6)	OR	0,05 [0,01; 0,45]; <0,0001	0,07 [0,02; 0,27]; <0,0001	0,06 [0,02; 0,20]; <0,0001	
	RR	0,05 [0,01; 0,36]; 0,0028	0,11 [0,03; 0,37]; 0,0004	0,08 [0,03; 0,23]; <0,0001	
	RD	-27,66 [-38,97; -16,35]; <0,0001	-30,14 [-41,64; -18,65]; <0,0001	-28,94 [-37,02; -20,87]; <0,0001	
PGIC zu Woche 24	MWD Hedges' g	-1,70 [-2,19; -1,21]; <0,0001 -1,14 [-1,46; -0,81]	-1,32 [-1,82; -0,82] <0,0001 -0,87 [-1,21; -0,54]	-1,33 [-1,67; -0,99]; <0,0001 -0,92 [-1,15; -0,68]	
PGIS					
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1	OR	NE [NE; NE]; NE	6,20 [1,43; 26,81]; 0,0094	11,89 [3,04; 46,50]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	12,81 [1,75; 93,72]; 0,0120	5,06 [1,32; 19,49]; 0,0183	7,18 [2,40; 21,52]; 0,0004	
	RD	14,89 [6,50; 23,28]; 0,0005	12,72 [3,54; 21,90]; 0,0066	13,77 [7,52; 20,01]; <0,0001	
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2	OR	3,87 [1,83; 8,16]; <0,0001	5,99 [2,86; 12,51]; <0,0001	4,82 [2,85; 8,15]; <0,0001	
	RR	1,95 [1,36; 2,80]; 0,0003	2,90 [1,85; 4,57]; <0,0001	2,35 [1,76; 3,12]; <0,0001	
	RD	33,37 [17,41; 49,34]; <0,0001	44,27 [29,33; 59,20]; <0,0001	39,01 [28,06; 49,95]; <0,0001	
Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-0,75 [-0,99; -0,50]; <0,0001 -1,01 [-1,35; -0,68]	-0,74 [-1,03; -0,44]; <0,0001 -0,85 [-1,19; -0,51]	-0,71 [-0,90; -0,52]; <0,0001 -0,88 [-1,12; -0,65]	
PAS					
Patienten mit $\geq 75$ % abgeheilte	OR	7,28 [3,18; 16,71]; <0,0001	5,97 [2,78; 12,81]; <0,0001	6,53 [3,72; 11,45]; <0,0001	Zusatznutzen:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
Läsionen im Item 5b des PAS	RR RD	3,24 [1,91; 5,49]; <0,0001 42,48 [27,64; 57,31]; <0,0001	2,93 [1,83; 4,69]; <0,0001 42,66 [27,93; 57,40]; <0,0001	3,07 [2,16; 4,36]; <0,0001 42,57 [32,11; 53,03]; <0,0001	Ausmaß erheblich
Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS	OR RR RD	6,87 [1,33; 35,42]; 0,0108 6,03 [1,24; 29,34]; 0,0260 12,95 [3,56; 22,33]; 0,0069	7,75 [1,77; 34,04]; 0,0021 7,31 [1,57; 33,98]; 0,0112 16,41 [6,48; 26,33]; 0,0012	7,35 [2,45; 22,04]; <0,0001 6,69 [2,22; 20,17]; 0,0007 14,74 [7,88; 21,59]; <0,0001	
Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-8,65 [-13,90; -3,39]; 0,0013 -0,54 [-0,87; -0,21]	-12,07 [-16,27; -7,87]; <0,0001 -0,95 [-1,28; -0,62]	-9,73 [-13,11; -6,35]; <0,0001 -0,68 [-0,92; -0,44]	
IGA-PN-S					
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1	OR RR RD	3,71 [1,69; 8,11]; 0,0008 2,32 [1,36; 3,95]; 0,0019 27,18 [12,13; 42,22]; 0,0004	4,58 [2,14; 9,77]; <0,0001 3,04 [1,69; 5,46]; 0,0002 32,86 [18,22; 47,51]; <0,0001	4,14 [2,40; 7,13]; <0,0001 2,65 [1,78; 3,93]; <0,0001 30,12 [19,61; 40,62]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-0,86 [-1,21; -0,51]; <0,0001 -0,82 [-1,15; -0,49]	-0,94 [-1,29; -0,60]; <0,0001 -0,94 [-1,28; -0,60]	-0,86 [-1,11; -0,62]; <0,0001 -0,83 [-1,07; -0,59]	
IGA-PN-A					
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1	OR RR RD	7,49 [3,21; 17,48]; <0,0001 2,93 [1,83; 4,69]; <0,0001 42,63 [28,11; 57,15]; <0,0001	5,67 [2,63; 12,20]; <0,0001 3,27 [1,88; 5,69]; <0,0001 38,98 [24,36; 53,59]; <0,0001	6,44 [3,65; 11,37]; <0,0001 3,08 [2,15; 4,42]; <0,0001 40,74 [30,43; 51,05]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-1,16 [-1,51; -0,80]; <0,0001 -1,07 [-1,40; -0,74]	-0,97 [-1,34; -0,60]; <0,0001 -0,89 [-1,23; -0,55]	-1,01 [-1,27; -0,75]; <0,0001 -0,93 [-1,17; -0,69]	
HADS					
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 3,15 Punkten in der HADS-A	OR RR RD	2,98 [1,31; 6,81]; 0,0104 2,02 [1,17; 3,50]; 0,0121 20,05 [5,81; 34,28]; 0,0058	3,08 [1,50; 6,35]; 0,0016 2,13 [1,31; 3,47]; 0,0025 25,14 [10,11; 40,16]; 0,0010	3,04 [1,76; 5,23]; <0,0001 2,08 [1,44; 3,00]; <0,0001 22,68 [12,30; 33,06]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 3,15 Punkten in der HADS-D	OR RR RD	2,17 [0,93; 5,06]; 0,0720 1,86 [0,93; 3,74]; 0,0807 12,96 [-0,77; 26,69]; 0,0644	3,08 [1,33; 7,13]; 0,0064 2,38 [1,25; 4,52]; 0,0083 19,43 [5,97; 32,90]; 0,0047	2,60 [1,44; 4,71]; 0,0013 2,12 [1,32; 3,40]; 0,0018 16,31 [6,68; 25,93]; 0,0009	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 6,3 Punkten im HADS Gesamtscore	OR RR RD	2,73 [1,15; 6,51]; 0,0235 1,90 [1,09; 3,32]; 0,0234 16,76 [3,15; 30,37]; 0,0158	2,87 [1,30; 6,37]; 0,0069 2,17 [1,20; 3,93]; 0,0102 19,74 [5,75; 33,72]; 0,0057	2,81 [1,56; 5,05]; 0,0004 2,04 [1,36; 3,06]; 0,0006 18,30 [8,53; 28,07]; 0,0002	
Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-1,25 [-2,39; -0,12]; 0,0303 -0,37 [-0,7; -0,03]	-1,52 [-2,67; -0,36]; 0,0105 -0,44 [-0,78; -0,10]	-1,26 [-2,08; -0,44]; 0,0026 -0,36 [-0,60; -0,13]	
Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-0,93 [-1,95; 0,09]; 0,0731 -0,30 [-0,63; 0,03]	-1,94 [-2,92; -0,96]; 0,0001 -0,67 [-1,01; -0,33]	-1,33 [-2,07; -0,60]; 0,0004 -0,43 [-0,67; -0,20]	
Veränderung des HADS Gesamtscore gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-2,22 [-4,17; -0,26]; 0,0266 -0,37 [-0,70; -0,04]	-3,47 [-5,35; -1,60]; 0,0003 -0,62 [-0,96; -0,29]	-2,61 [-4,01; -1,21]; 0,0003 -0,44 [-0,68; -0,20]	
<b>Lebensqualität</b>					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels DLQI					
Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von ≥ 4,5 Punkten	OR RR RD	6,10 [2,55; 14,60]; <0,0001 1,81 [1,37; 2,38]; <0,0001 37,54 [23,02; 52,06]; <0,0001	6,78 [3,12; 14,76]; <0,0001 1,95 [1,47; 2,58]; <0,0001 40,38 [26,34; 54,42]; <0,0001	6,44 [3,59; 11,55]; <0,0001 1,88 [1,54; 2,29]; <0,0001 39,01 [28,91; 49,10]; <0,0001	
Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1	OR RR RD	1,71 [0,74; 3,96]; 0,2086 1,52 [0,78; 2,96]; 0,2188 9,02 [-4,74; 22,79]; 0,1989	8,28 [1,92; 35,60]; 0,0010 7,80 [1,68; 36,20]; 0,0088 17,68 [7,52; 27,83]; 0,0006	2,83 [1,40; 5,69]; 0,0024 2,39 [1,31; 4,34]; 0,0043 13,50 [5,00; 22,00]; 0,0019	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-4,54 [-6,63; -2,44]; <0,0001 -0,72 [-1,06; -0,39]	-6,04 [-8,00; -4,09]; <0,0001 -1,05 [-1,39; -0,71]	-4,90 [-6,34; -3,46]; <0,0001 -0,82 [-1,06; -0,58]	
<b>Sicherheit</b>					
Todesfälle			-		Kein größerer oder geringerer Nutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert			Zusatznutzen	
		PRIME	PRIME2		Gepoolte Population
Gesamtraten UE					
UE	OR RR RD	1,44 [0,72; 2,86]; 0,3013 1,13 [0,90; 1,42]; 0,3024 8,00 [-7,16; 23,16]; 0,2987	1,17 [0,62; 2,21]; 0,6341 1,06 [0,82; 1,38]; 0,6338 3,72 [-11,67; 19,11]; 0,6336	1,28 [0,81; 2,05]; 0,2915 1,10 [0,93; 1,31]; 0,2742 5,89 [-4,87; 16,64]; 0,2821	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Schwerwiegende UE	OR RR RD	0,60 [0,18; 1,94]; 0,3894 0,63 [0,21; 1,84]; 0,3909 -4,00 [-13,06; 5,06]; 0,3842	0,52 [0,09; 2,96]; 0,4590 0,53 [0,10; 2,86]; 0,4602 -2,28 [-8,19; 3,63]; 0,4469	0,57 [0,22; 1,51]; 0,2579 0,60 [0,24; 1,47]; 0,2608 -2,80 [-7,79; 2,19]; 0,2698	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Schwere UE	OR RR RD	0,48 [0,11; 2,02]; 0,3131 0,50 [0,13; 1,95]; 0,3153 -4,00 [-11,64; 3,64]; 0,3023	0,70 [0,11; 4,38]; 0,7035 0,71 [0,12; 4,19]; 0,7037 -1,06 [-6,50; 4,38]; 0,7005	0,55 [0,18; 1,70]; 0,2989 0,57 [0,19; 1,66]; 0,2982 -2,09 [-6,62; 2,45]; 0,3655	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Nicht-schwere UE	OR RR RD	1,41 [0,72; 2,75]; 0,3135 1,14 [0,88; 1,46]; 0,3148 8,00 [-7,56; 23,56]; 0,3111	1,21 [0,65; 2,29]; 0,5448 1,09 [0,83; 1,44]; 0,5445 4,78 [-10,75; 20,32]; 0,5440	1,30 [0,82; 2,06]; 0,2567 1,12 [0,93; 1,34]; 0,2478 6,39 [-4,56; 17,33]; 0,2519	Kein größerer oder geringerer Nutzen
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	OR RR RD	0,13* [0,01; 1,29]; 0,0812 NE [NE; NE]; NE NE, [NE; NE]; NE	0,14* [0,00; 7,26]; 0,3325 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE	0,14* [0,02; 0,98]; 0,0480 NE [NE; NE]; NE -3,28 [-26,29; 19,74]; 0,7796	Kein größerer oder geringerer Nutzen
AESI					
Jegliches AESI	OR RR RD	0,14* [0,00; 6,82]; 0,3173 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NENE]	1,07 [0,06; 17,72]; 0,9643 1,06 [0,07; 17,09]; 0,9643 0,08 [-3,42; 3,58]; 0,9644	0,53* [0,05; 5,12]; 0,5815 0,52 [0,05; 5,76]; 0,5951 -0,90 [-4,78; 2,98]; 0,6475	Kein größerer oder geringerer Nutzen
AESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch bestätigt)	OR RR RD	0,14* [0; 6,82]; 0,3173 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE	1,07 [0,06; 17,72]; 0,9643 1,06 [0,07; 17,09]; 0,9643 0,08 [-3,42; 3,58]; 0,9644	0,53* [0,05; 5,12]; 0,5815 0,52 [0,05; 5,76]; 0,5951 -0,90 [-4,78; 2,98]; 0,6475	Kein größerer oder geringerer Nutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert			Zusatznutzen	
		PRIME	PRIME2		Gepoolte Population
UE nach SOC und PT					
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	OR RR RD	-	3,05 [0,77; 12,09]; 0,1112 2,84 [0,77; 10,42]; 0,1148 6,73 [-1,27; 14,73]; 0,0984	1,89 [0,77; 4,66] 0,1670 1,81 [0,78; 4,20] 0,1691 4,29 [-1,50; 10,08] 0,1462	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR RR RD	0,76 [0,37; 1,58]; 0,4619 0,82 [0,48; 1,40]; 0,4629 -5,33 [-19,58; 8,91]; 0,4605	1,76 [0,84; 3,68]; 0,1335 1,53 [0,87; 2,68]; 0,1361 10,36 [-3,09; 23,81]; 0,1302	1,15 [0,69; 1,93]; 0,5819 1,11 [0,76; 1,63]; 0,5970 2,97 [-6,82; 12,76]; 0,5508	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	OR RR RD	1,91 [0,60; 6,05]; 0,2696 1,80 [0,63; 5,16]; 0,2722 5,33 [-4,01; 14,68]; 0,2614	0,56 [0,18; 1,78]; 0,3255 0,59 [0,21; 1,70]; 0,3278 -4,48 [-13,27; 4,31]; 0,3154	1,04 [0,47; 2,26]; 0,9305 1,03 [0,51; 2,10]; 0,9271 0,17 [-6,49; 6,82]; 0,9604	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	OR RR RD	2,12 [0,60; 7,44]; 0,2392 2,00 [0,62; 6,42]; 0,2421 5,33 [-3,38; 14,05]; 0,2283	-	2,04 [0,83; 4,97]; 0,1183 1,93 [0,84; 4,44]; 0,1200 4,73 [-1,15; 10,62]; 0,1147	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Untersuchungen		-	-	1,28 [0,51; 3,20]; 0,5936 1,26 [0,54; 2,97]; 0,5945 1,55 [-3,98; 7,08]; 0,5818	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		-	-	0,78 [0,33; 1,83]; 0,5613 0,79 [0,36; 1,75]; 0,5636 -1,80 [-7,59; 3,99]; 0,5413	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	OR RR RD	1,49 [0,53; 4,20]; 0,4431 1,43 [0,57; 3,58]; 0,4442 4,00 [-6,21; 14,21]; 0,4400	1,07 [0,40; 2,89]; 0,8875 1,06 [0,44; 2,56]; 0,8875 0,71 [-9,23; 10,65]; 0,8876	1,26 [0,62; 2,56]; 0,5231 1,23 [0,65; 2,30]; 0,5234 2,32 [-4,80; 9,45]; 0,5216	Kein größerer oder geringerer Nutzen



Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert			Zusatznutzen	
		PRIME	PRIME2		Gepoolte Population
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	OR RR RD	1,19 [0,52; 2,73]; 0,6760 1,15 [0,59; 2,27]; 0,6762 2,67 [-9,90; 15,23]; 0,6756	0,97 [0,40; 2,37]; 0,9503 0,98 [0,46; 2,09]; 0,9503 -0,35 [-11,37; 10,67]; 0,9503	1,20 [0,64; 2,25]; 0,5621 1,17 [0,69; 1,99]; 0,5520 2,07 [-5,96; 10,10]; 0,6125	Kein größerer oder geringerer Nutzen
<p>*Peto-Odds Ratio</p> <p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EQ-5D: <i>Euro Quality of Life 5D</i>; VAS: Visuelle Analogskala; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Angst; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Depressionen; IGA: <i>Investigator Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertsdifferenz; NE: Nicht evaluierbar; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; R: <i>Risk Ratio</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; HR: <i>Hazard Ratio</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse; WI-NRS: <i>Worst-Itch Numerical-Rating-Scale</i></p>					

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
G	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei den Zulassungsstudien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien, den ersten qualitativ hochwertigen Studien im Anwendungsgebiet mit einem Evidenzgrad 1b. Darüber hinaus weisen die Studien auf Studienebene sowie auch durchgängig auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft auf. Alle dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant.

Die Ergebnisse der beiden Studien wurden in einer Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD-Meta-Analyse) zu Woche 24 zu einem gemeinsamen Effektschätzer zusammengefasst. Die IPD-Meta-Analyse entspricht dem Evidenzgrad 1a. Bei hoher Aussagekraft der zusammengefassten Studien ist bei Vorliegen homogener Ergebnisse und statistischer Signifikanz für den jeweiligen Endpunkt von der Aussagewahrscheinlichkeit **Beleg** (für einen Zusatznutzen) auszugehen.

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigt die gepoolte Population der Studien PRIME und PRIME2 in allen untersuchten Wirksamkeitsendpunkten zur Morbidität und Lebensqualität einen erheblichen Zusatznutzen für Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, welcher sich

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Morbidität sowie der Lebensqualität widerspiegelt. Unter Dupilumab wird eine deutliche Verbesserung von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen wie dem Leitsymptom des quälenden Pruritus sowie den daraus resultierenden Schmerzen und Schlafstörungen erreicht. 63,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm erreichten eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 4 Punkten im *Worst-Itch-NRS* (**WI-NRS**) im Vergleich zu nur 23,4 % im Kontrollarm. 77,8 % bzw. 54,9 % erfuhren unter Behandlung mit Dupilumab eine Verbesserung von mindestens 1,5 Punkten in der *Skin-Pain-NRS* bzw. 1,5 Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* im Vergleich zu 44,9 % bzw. 31,6 % im Kontrollarm.

Viele Patienten erreichten bereits nach 24 Wochen eine weitgehende Symptombefreiheit, was sich in der Auswertung der Endpunkte *Patient Global Impression of Severity* (**PGIS**) und *Patient Global Impression of Change* (**PGIC**)-Score zeigte. 15,0 % der Patienten im Dupilumab-Arm gaben die Krankheitsschwere nach 24 Wochen im PGIS mit 1 (keine) an, im Vergleich zu lediglich 2,5 % im Kontrollarm. Im PGIC gaben sogar 56,9 % der Patienten die Veränderung ihrer Erkrankung mit „sehr viel besser“ an. Im Kontrollarm erzielten lediglich 22,2 % der Patienten eine solche Verbesserung.

Zu Baseline wiesen alle Studienpatienten einen Schweregrad im **IGA-PN-S** von 3 oder 4 (mittelschwer oder schwer) auf. Schweregrad 3 bedeutet, dass die Patienten mindestens 20 (bis 100) Läsionen haben und Schweregrad 4, dass die Patienten über 100 Läsionen ausgeprägt haben. Im Studienverlauf verbesserte sich bei 48,4 % der Patienten der IGA-PN-S bereits innerhalb von 24 Wochen auf 0 oder 1 (18,4 % im Vergleichsarm), was eine Reduktion der Läsionen unter Dupilumab auf 0 (IGA-PN-S 0: erscheinungsfrei) bzw. 1-5 Läsionen (IGA-PN-S 1: nahezu erscheinungsfrei) und somit eine sichtbare und für den Patienten unmittelbar erlebbare Verbesserung bedeutet. Dieses Ergebnis wird auch im **Item 5b des PAS** bestätigt: 62,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm erreichten nach 24 Wochen mindestens 75 % abgeheilte Läsionen und 18,3 % der Patienten sogar 100 % abgeheilte Läsionen (20,9 % bzw. 3,2 % im Vergleichsarm).

Auch die im Zusammenhang mit der PN auftretenden Depressionen und Angstsymptome konnten durch die Behandlung mit Dupilumab deutlich verbessert werden. In der **HADS** wurde in den Studien PRIME und PRIME2 bei 42,5 % der Patienten im Dupilumab-Arm für die Angst-Subskala und bei 29,4 % für die Depressionen-Subskala eine klinisch relevante Verbesserung von 3,15 Punkten beobachtet (20,9 % bzw. 15,2 % im Vergleichsarm).

Die Verbesserung der Morbiditätseindpunkte bedeutet für die Patienten auch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Im **DLQI** 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, starken Einschränkungen der Lebensqualität hatten sich vollständig aufgelöst (44,9 % bzw. 10,8 % im Vergleichsarm).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für alle patientenrelevanten untersuchten Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter *erheblicher* Vorteil für Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In den Studien PRIME und PRIME2 zeigten sich in den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie der zum Therapieabbruch führenden UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht somit kein größerer Schaden oder Nutzen in der Kategorie Sicherheit gegenüber.

Es handelt sich bei der Prurigo nodularis um eine seltene, schwerwiegende chronisch-entzündliche schmerzhaft-juckende Erkrankung mit hohem Leidensdruck, für die bislang ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an wirksamen und sicheren Behandlungsoptionen besteht. Dupilumab ist somit als erstes für das Anwendungsgebiet zugelassene Systemtherapeutikum eine überaus wichtige neue Therapieoption mit herausragender Wirksamkeit und gutem Sicherheitsprofil für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

In der Gesamtbetrachtung lässt sich für Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Prurigo nodularis ist eine seltene chronisch-entzündliche Hauterkrankung mit einem sehr hohen Leidensdruck, die durch quälenden, schmerzhaften chronischen Pruritus, ein anhaltendes Kratzverhalten und die Ausbildung von nodulären sekundären Kratzläsionen gekennzeichnet ist. Die Prurigo nodularis ist eine Unterform der chronischen Prurigo, welche neben der PN als noduläre Form auch weitere Formen mit Ausprägung von Papeln, Plaques oder auch Mischformen umfasst. Leitsymptom der PN ist der chronische Pruritus (CP). Pruritus ist ein fachübergreifendes Leitsymptom zahlreicher Erkrankungen. Im Gegensatz zu akutem Pruritus ist chronischer Pruritus ein zumeist schwer behandelbares Symptom, welches sich mit zunehmender Dauer unabhängig von der Ursache fortsetzen und so die eigentliche Warnfunktion verlieren kann. Stattdessen erlangt das Symptom als chronischer Pruritus einen eigenständigen Krankheitswert.

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Prurigo nodularis erfordert eine langfristige Behandlung. Ziel der Behandlung der PN ist das Erreichen bzw. der Erhalt einer guten Kontrolle der Erkrankung. Dazu gehört insbesondere die Linderung des Pruritus und die Abheilung der PN-Läsionen.

Für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis gibt es somit einen ganz erheblichen, bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf für eine hochwirksame, sichere und zielgerichtete Therapie, die die Symptomatik der PN, besonders den quälenden Pruritus, und die PN-Läsionen reduzieren und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nachhaltig verbessern kann. Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, gab es bislang keine im Anwendungsgebiet zugelassene Systemtherapie. Mit den in den Leitlinien als mögliche Therapieversuche angegebenen Off-label-Optionen ist bei einem großen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet bislang kein dauerhaft zufriedenstellender Therapieerfolg zu erreichen.

Für Dupilumab steht hochwertige Evidenz aus zwei 24-wöchigen RCTs zur Verfügung, welche darlegen, dass Dupilumab den quälenden Pruritus der Patienten deutlich und klinisch relevant lindern kann 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 und kaum Kontraindikationen auf.

Dupilumab ist die erste spezifisch für die Behandlung der Prurigo nodularis zugelassene Therapie und stellt damit einen immensen medizinischen Fortschritt in der bisher stark unterversorgten Indikation dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
G	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	3.500 – 4.826 <sup>b</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95 % Konfidenzintervalls.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
G	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Erheblich	3.500 – 4.826 <sup>b</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95 % Konfidenzintervalls.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
G	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	16.970,46 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
G	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	TCS Klasse I Hydrocortison (bspw. HydroGalen <sup>®</sup> )	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Patientenindividuell unterschiedlich
		TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen <sup>®</sup> )	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Patientenindividuell unterschiedlich
		TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen <sup>®</sup> )	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Patientenindividuell unterschiedlich
		TCS Klasse IV Clobetasol (bspw. Karison <sup>®</sup> )	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Dupixent sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Aus Anhang IIb der Entscheidung der Europäischen Kommission ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung.

### ***Dosierung und Art der Anwendung***

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist.

#### *Prurigo nodularis (PN)*

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei erwachsenen Patienten ist eine Anfangsdosis von 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen.

Dupilumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden.

Aus klinischen Studien zu Prurigo nodularis liegen Daten von Patienten vor, die bis zu 24 Wochen behandelt wurden. Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der PN ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

#### Versäumte Dosen

Falls eine alle 2 Wochen zu verabreichende Dosis versäumt wird, ist die Injektion innerhalb von 7 Tagen nach der versäumten Dosis nachzuholen. Danach kann mit dem ursprünglichen Anwendungszeitplan des Patienten fortgefahren werden. Wird die versäumte Dosis nicht innerhalb von 7 Tagen nachgeholt, muss bis zur im ursprünglichen Anwendungszeitplan festgelegten nächsten Dosis gewartet werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor.

*Leberfunktionsstörung*

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor.

*Körpergewicht*

Für Asthmapatienten ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis, CRSwNP oder Prurigo nodularis wird keine körperlsgewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 18 Jahren mit Prurigo nodularis sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Dupilumab wird subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle ausgewählt werden.

Jede Fertigspritze bzw. jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die Anfangsdosis von 600 mg ist in zwei Injektionen zu je 300 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den am Ende der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

*Gegenanzeigen*

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer zwölfwöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem Tdap-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden vier Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen sowohl auf den Tetanus-Impfstoff als auch auf den Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff waren im Dupilumab-Arm ähnlich wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden.

Daher können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden die Wirkungen von Dupilumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten (Cytochrom-P450-Substrate) bewertet. Die aus der Studie gewonnenen Daten zeigten keine klinisch relevanten Wirkungen von Dupilumab auf die Aktivität von CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2C9.

Es ist nicht damit zu rechnen, dass sich Dupilumab auf die PK gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auswirkt. Ausgehend von der Populationsanalyse hatten häufig angewendete Begleitmedikationen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

**Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Wenn erforderlich, kann die Fertigspritze bzw. der Fertigpen aus dem Kühlschrank entnommen und bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur bis 25 °C vor Licht geschützt in der Packung aufbewahrt werden. Das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank ist in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton zu vermerken. Die Packung muss verworfen werden, wenn sie länger als 14 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder das Verfalldatum überschritten ist.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nach der Entnahme der 300-mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur (bis zu 25°C) angenommen hat.

Die Fertigspritze oder den Fertigpen weder Hitze noch direktem Sonnenlicht aussetzen und nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze bzw. der Fertigpen in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln.

**Risk-Management-Plan**

Es sind keine zusätzlichen risikominimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.