

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 G

Prurigo nodularis

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 29.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	85

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Optionen für Therapieversuche im Anwendungsgebiet Prurigo nodularis	13
Tabelle 3-2: Publierte epidemiologische Kennzahlen zur Prurigo nodularis (basierend auf dem ICD-10 Code L28.1)	30
Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz der Prurigo nodularis (alle Schweregrade) bei Erwachsenen für das Jahr 2019 auf Basis der Kassendatenanalyse.....	35
Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz der PN von 2012 bis 2020 basierend auf der Kassendatenanalyse.....	36
Tabelle 3-5: Prognostizierte Änderung der Prävalenz der PN für die nächsten 5 Jahre	37
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-7: Anzahl der Personen in der Datenbank, welche die Behandlungsmuster 1-5 aufweisen.....	40
Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis auf Basis der Kassendatenanalyse.....	42
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	61
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	62
Tabelle 3-19: Liste der Nebenwirkungen.....	74
Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung	82
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	84

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
ECP	Eosinophile kationische Proteine
EDN	<i>Eosinophil-derived neurotoxine</i>
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFSI	<i>International Forum for the Study of Itch</i>
IGA-PN-S	<i>Investigator Global Impression for Prurigo nodularis Stage</i>
IL-4	Interleukin 4
IL-4R α	IL-4-Rezeptor-alpha
IL-13	Interleukin 13
IL-31	Interleukin 31
IU	International Unit
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i>
PN	Prurigo nodularis
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PUVA	Psoralen mit UV-A
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SP	<i>Substance P</i>
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Kortikosteroide
SGB	Sozialgesetzbuch
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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

Für dieses Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) **eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik** bestimmt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Laut § 6 Abs. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) werden folgende Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde gelegt: „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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.“ [1]

Gemäß § 6 Abs. 3 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen [2]:

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

Am 12. Mai 2022 fand unter der Vorgangsnummer 2022-B-043 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt [3]. Dabei wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN), die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik benannt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie können hierbei nach Auskunft des G-BA topische und/oder

systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen. Der G-BA listet folgende Optionen auf: topische Kortikosteroide (TCS), topische Calcineurininhibitoren (TCI), topisches Capsaicin, UV-Phototherapie, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, Gabapentin, Pregabalin, Ciclosporin und Methotrexat. Weitere Anmerkungen zu den Therapieoptionen nimmt der G-BA nicht vor. Die getroffene Einschränkung der Therapieoptionen ist im Dossier 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. Der Festlegung des G-BA einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung als zVT wird im Dossier gefolgt.

Diskussion der verfügbaren Therapieoptionen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Für die Behandlung der Prurigo nodularis standen bislang keine zugelassenen Systemtherapien zur Verfügung. Durchweg ist die Evidenz in diesem Anwendungsgebiet sehr limitiert; nur vereinzelt liegen Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für bestimmte Wirkstoffe vor. In Ermangelung gesicherter Erkenntnisse werden in den Leitlinien zwar mögliche Therapieoptionen genannt, für die aber in vielen Fällen nur Evidenz aus Fallserien oder Fallberichten vorliegt, welche laut IQWiG-Methodenpapier nur eine minimale qualitative Ergebnissicherheit liefern [4].

In Deutschland liegt eine S2k-Leitlinie zur Behandlung des chronischen Pruritus vor, welche im Jahr 2022 aktualisiert wurde und den neusten Stand des Expertenwissens widerspiegelt [5]. Sie kann zur Entscheidungsfindung einer PN-Therapie herangezogen werden. Sie beschreibt den chronischen Pruritus (CP) 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 Emollienzien. Die Pruritus-lindernde Wirkung von Emollienzien wurde vielfach belegt.

Zusätzlich zur Basistherapie geht die Leitlinie auf pharmakologische Therapieoptionen bei der Prurigo nodularis ein. Hier werden regelhaft topische Kortikosteroide eingesetzt. Da die PN eine chronisch-entzündliche und juckende Dermatose ist, können TCS spezifisch im Rahmen ihrer Zulassung für juckende oder entzündliche Hauterkrankungen bei der PN angewendet werden. Darüber hinaus wirken TCS nicht nur lindernd auf Entzündung und Juckreiz, sondern können auch die Abheilung der typischen Knoten bei der PN, welche als sekundäre entzündliche Kratzläsionen beschrieben werden, fördern [5]. 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 [6].

Die Therapie mit topischen Kortikosteroiden wird sowohl in der deutschen S2k-Leitlinie [5] als auch in der für die chronische Prurigo spezifischen IFSI-Leitlinie (*International Forum for the Study of Itch*) [7] für die Behandlung von Prurigo nodularis als eine Therapieoption der ersten Wahl empfohlen. Die S2k-Leitlinie empfiehlt beispielsweise Hydrocortison 1 % oder Betamethasonvalerat 0,1 %. Die Wirkung von topischen Kortikosteroiden wurde in mehreren kontrollierten Studien untersucht und eine signifikante Reduktion des Pruritus festgestellt [8-10]. Die IFSI-Leitlinie schätzt den Evidenzgrad dieser Studien im Hinblick auf die Evidenzsituation in der Indikation Prurigo nodularis als vergleichsweise hoch ein. Insgesamt wird in der deutschen S2k-Leitlinie sowie auch der internationalen IFSI-Leitlinie auf Basis dieser Evidenz eine starke Empfehlung für die Therapie mit topischen Kortikosteroiden ausgesprochen [5, 7].

Eine wirksame systemische Therapieoption mit adäquatem Sicherheitsprofil stand diesen 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 Adhärenz erhalten bleibt [5]. Da es sich um ein Anwendungsgebiet mit hohem ungedecktem therapeutischem Bedarf handelt, in dem die Patienten bislang überwiegend untertherapiert waren, führt die Leitlinie im Wesentlichen Off-Label-Therapien auf, mit denen ein Therapieversuch in Erwägung gezogen werden kann.

Als mögliche Optionen für die Behandlung der PN werden in den Leitlinien mit abnehmender Relevanz die Therapieversuche mit topischen Calcineurininhibitoren, UV-Phototherapie oder einer Therapie mit Bade-PUVA (Psoralen plus UVA), Antihistaminika oder immun-suppressiven Substanzen wie Ciclosporin oder Methotrexat sowie neuromodulierenden Substanzen wie Gabapentin und Pregabalin genannt. Alle genannten Therapieoptionen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. In vielen Fällen basieren die Aussagen der Leitlinie lediglich auf wenigen Fallserien oder einzelnen Fallberichten. Diese bieten aber keine ausreichende Evidenzbasis, um den regelhaften Off-label-Einsatz dieser - mit teilweise schweren Nebenwirkungen einhergehenden - Therapien zu rechtfertigen.

Für die off-label-Therapien TCI, UVA1-Phototherapie und Bade-PUVA liegen kontrollierte Studien zur Anwendung bei der Prurigo nodularis vor. Diese Studien weisen aber überwiegend einen niedrigen Evidenzgrad auf und involvierten in vielen Fällen nur wenige Patienten, wodurch sich auch für diese Therapien Unsicherheiten hinsichtlich einer validen Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit ergeben.

Für Pimecrolimus wurde die Wirksamkeit ebenfalls in einer RCT untersucht [8] und auf Basis dieser eine Empfehlung in der S2k-Leitlinie [5] ausgesprochen. Auch hier bestätigt die IFSI-

Leitlinie diese generelle Empfehlung für die Therapie von Prurigo nodularis mit topischen Calcineurininhibitoren [7]

In der deutschen S2k-Leitlinie [5] wird eine UV-Phototherapie für die Behandlung der Prurigo nodularis als mögliche Therapieoption angegeben. Generell stellt die UV-Phototherapie bei einer Reihe von inflammatorischen Hauterkrankungen, die mit Pruritus einhergehen, eine Behandlungsoption dar, wie z. B. bei der atopischen Dermatitis (AD) oder der Psoriasis vulgaris. Zu den UV-Phototherapien gehören die UVA1-Therapie, UVB-Schmalband-Therapie, UVB-Breitband-Therapie sowie die PUVA-Therapie und die Bade-PUVA-Therapie. Für die Bade-PUVA-Therapie und die UVA1-Bestrahlung wurde zwar ein positives Ansprechen in der Prurigo nodularis beschrieben [11-13], diese beiden Varianten der Phototherapie sind in der Indikation Prurigo nodularis allerdings nicht im vertragsärztlichen Rahmen erstattungsfähig und stellen somit keine regelhafte Therapieoption dar [14]. Für weitere Varianten der Phototherapie wie die UVB-Schmalband- und die UVB-Breitband-Therapie liegt im Anwendungsgebiet PN wiederum nur sehr schwache Evidenz basierend auf wenigen Fallserien und Fallberichten vor [15, 16]. Aufgrund von Unverträglichkeiten ist die UV-Therapie bei vielen Patienten nicht anwendbar. Zudem handelt es sich bei der Phototherapie generell um eine zeitlich sehr aufwendige und daher mit dem alltäglichen Leben nur wenig kompatible Behandlungsoption, da der Patient über Monate hinweg mehrmals wöchentlich für die Bestrahlung eine Arztpraxis aufsuchen muss [17, 18].

Insgesamt ist die UV-Therapie in der Indikation PN in der Regel nicht ausreichend wirksam. Besonders das Eindringen von kurzwelliger UVB-Strahlung in die durch Fibrosen und Hyperkeratosen geprägten PN-Läsionen [19-21] ist uneinheitlich und nicht ausreichend tief. Um einen Behandlungseffekt erzielen zu können, wäre dadurch eine mehrmonatige, zeitintensive Behandlung notwendig [18]. Die Langzeit-UV-Exposition wiederum geht mit erhöhtem Risiko für Photokarzinogenese einher [17, 22, 23]. Sowohl UVA-, als auch UVB-Strahlung ist mit Hautschäden, Hautalterung und Hautkrebsrisiko assoziiert [17, 23, 24]. Besonders bei der Bade-PUVA-Therapie konnte ein vermehrtes Auftreten von Melanomen beobachtet werden, weshalb diese Behandlung ohnehin nur für ausgewählte Patienten und unter strenger Nachbeobachtung in Frage kommt [22, 25, 26]. Da die Inzidenz von Hautkrebs mit höherem Alter ansteigt [24] und es sich bei Patienten mit Prurigo nodularis zu einem großen Teil um ältere Menschen handelt (in Europa wird das mediane Alter mit 64 Jahren angegeben [27]), besteht insbesondere für diese Patientenpopulation ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer Phototherapie.

Sedierende oder nicht-sedierende Antihistaminika werden ebenfalls in den Leitlinien genannt. Die Leitlinien heben jedoch hervor, dass die Evidenz für einen antipruritischen Effekt dieser Wirkstoffklasse sehr limitiert ist. So gibt es keine Evidenz aus kontrollierten Studien [5]. Letztlich wurde der Empfehlungsgrad für nicht-sedierende Antihistaminika im Leitlinien-Update von 2022 der S2k Leitlinie zum chronischen Pruritus gar herabgestuft. Der Einsatz von nicht sedierenden Antihistaminika kann zumindest bei chronischem Pruritus erwogen werden [5]. In Ermangelung von therapeutischen Alternativen werden in Europa neben TCS und Emollienzien daher dennoch Antihistaminika im Rahmen der Behandlung der PN eingesetzt

[6, 28]. Der Evidenzgrad für die Empfehlung von Antihistaminika ist sehr gering. Aktuelle Untersuchungen bestätigen, dass durch die Gabe von Antihistaminika keine nennenswerte Krankheitskontrolle erreicht werden kann [28, 29].

Neben den bereits diskutierten Therapieoptionen werden noch weitere Wirkstoffe wie z. B. systemische immunsuppressive Substanzen wie Ciclosporin und Methotrexat oder Antiepileptika wie Gabapentin und Pregabalin in der S2k-Leitlinie [5] genannt. Diese Optionen werden jedoch nicht bevorzugt empfohlen; es handelt sich um Therapieoptionen der 2. bis 4. Wahl. Die Evidenz für diese Substanzklassen ist sehr gering und basiert auf wenigen Fallserien bzw. einzelnen Fallberichten. Eine Zusammenfassung der in den Leitlinien genannten Optionen für Therapieversuche sowie die empfehlungsgebende Evidenz ist in Tabelle 3-1 dargestellt. Die Nennung dieser Substanzen in der Leitlinie basiert primär auf dem Fehlen sicherer und wirksamer Therapeutika für diese Erkrankung. Für die Therapie der Prurigo nodularis mit Gabapentin oder Pregabalin gibt es keine eindeutige Empfehlung, hier liegen lediglich einzelne Kasuistiken vor. Grundsätzlich führt die Leitlinie zu diesen Substanzen aus, dass diese (falls medizinisch vertretbar) über mindestens 8-12 Wochen gegeben werden sollen (da die Wirkung mitunter erst nach 8 Wochen einsetzt) und dass sie eine Reihe von Nebenwirkungen induzieren [5, 30]. Bei älteren Patienten und solchen mit eingeschränkter Nierenfunktion ist bei der Gabe von Gabapentin oder Pregabalin Vorsicht geboten [30].

Therapieoptionen wie Ciclosporin oder Methotrexat können starke Nebenwirkungen wie Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Bluthochdruck, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall verursachen, die zu einem Abbruch der Behandlung führen können [31]. Methotrexat wirkt hepatotoxisch und ist somit auch für Patienten mit Diabetes Mellitus oder bei eingeschränkter Nieren-, Leber- oder Lungenfunktion nicht geeignet. Ciclosporin ist aufgrund des Nebenwirkungsprofils ebenfalls für eine Vielzahl der Patienten mit bestimmten Komorbiditäten, so z. B. bei Hypertonie, nicht indiziert. Die genannten immunsuppressiven Therapieoptionen sind folglich für ein großes Patientenkollektiv sowohl mit Komorbiditäten wie Nieren-, Leber- oder kardiovaskulären Erkrankungen als auch im höheren Alter kontraindiziert. Da PN-Patienten jedoch häufig Komorbiditäten oder ein höheres Alter aufweisen, weist ein signifikanter Anteil von ihnen diese Kontraindikationen auf. Ciclosporin und Methotrexat stellen somit für einen Großteil der Patienten im Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Therapieoption dar. Diese Aspekte spiegeln sich in den Versorgungsanteilen wider. Ciclosporin und Methotrexat als Beispiel für Off-Label-Systemtherapien in der PN werden jeweils bei weniger als 2 % der Patienten mit PN im Off-Label-Use verordnet [6].

Auch topisches Capsaicin könnte laut Leitlinie Anwendung finden. Hinweise zur Wirksamkeit ergeben sich jedoch nur aus Fallserien und Fallberichten. Ein systematischer Review von 2010, der Studien zur Anwendung von Capsaicin bis 2009 einschließt, spricht jedoch der topischen Applikation von Capsaicin in Cremeform jegliche nachgewiesene Evidenz bezüglich der Wirksamkeit ab [5]. Zudem ist topisches Capsaicin (niedrigdosiert) nur in Form von Over-the-counter (OTC)-Präparaten erhältlich, welche von der Versorgung zulasten der GKV ausgeschlossen sind. Für höhere Dosierungen muss auf Magistralrezepturen zurückgegriffen werden, geprüfte Fertigarzneimittel liegen nicht vor. Des Weiteren kann es bei der Anwendung von Capsaicin zu allergischen Reaktionen oder auch einem Gefühl von Brennen, Stechen oder

Juckreiz kommen [32]. Diese schmerzhaften Empfindungen können durch die größtenteils offenen Läsionen verstärkt werden. Topisches Capsaicin ist somit zusammenfassend nicht als zweckmäßige Therapieoption anzusehen.

Insgesamt liegt für die in der Leitlinie benannten Off-label-Therapien für die PN nur sehr wenig Evidenz vor. Die Datenlage umfasst nur einzelne Fallserien oder Fallberichte. Auch das IQWiG-Methodenpapier schreibt einer derartigen Datenlage lediglich eine minimale qualitative Ergebnissicherheit zu [4]. Für die Therapie der PN liegen Empfehlungen mit hochwertiger Evidenz nicht vor. Außerdem sind insbesondere die genannten Off-Label-Systemtherapeutika überwiegend mit schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet. Aufgrund mangelnder Verträglichkeit ist ihr Einsatz bei einem Großteil der typischen PN-Patienten auch wegen vorliegender Komorbiditäten stark eingeschränkt. Hinzu kommt, dass Off-Label-Therapien nicht regelhaft erstattbar sind. 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) [33].

Aufgrund des mangelnden Zulassungsstatus, der Evidenzlage und der Sicherheitsbedenken stellen diese Therapien im Rahmen von klinischen Studien keine zweckmäßigen Komparatoren dar.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz stellen somit neben einer Basispflege mit Emollienzen die topischen Kortikosteroide den wichtigsten Grundstein im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung dar. 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.

Tabelle 3-1: Optionen für Therapieversuche im Anwendungsgebiet Prurigo nodularis

Therapie	AWMF S2k (2022) [5]	Evidenz ^a [7]
Basistherapie		
Emollienzen	Basistherapie	
Topische Kortikosteroide		
Hydrocortison, Betamethasonvalerat	1. Wahl	RCT [8-10]
Topische Calcineurininhibitoren		
Pimecrolimus	2. Wahl	RCT [8]
Tacrolimus		Fallserie [34]
UV-Phototherapie		
UVB	1. Wahl	Fallserie [15, 16]

Therapie	AWMF S2k (2022) [5]	Evidenz ^a [7]
UVA1		Fallserie [11, 12]
Bade-PUVA-Therapie		RCT ^b [13]
Antihistaminika		
Sedierende Antihistaminika	-	Fallserie [35-37]
Nicht-sedierende Antihistaminika	2. Wahl	
Capsaicin		
Capsaicin	2. Wahl	Fallserie [38-40]
Antidepressiva		
Paroxetin	Bei psychischen Faktoren	Fallserie [41]
Amitriptylin		-
Mirtazapin		Fallserie [42]
Andere		
Ciclosporin oder Methotrexat	3. Wahl	Fallserie [31, 43-47]
Gabapentin oder Pregabalin	2. Wahl	Fallserie [48-51]
NK1-Rezeptor-Antagonisten	4. Wahl	RCT ^c , [52] Fallserie [53]
Opioidantagonisten	4. Wahl	Fallserie [54]
Steroidinjektionen	Bei Residuen einzelner Knoten	Fallbericht [55]
Dupilumab	3. Wahl	Fallberichte ^d
<p>a: Es werden nur Studien aufgeführt, in denen ein positiver Effekt gezeigt wurde</p> <p>b: Die Bade-PUVA-Therapie ist nicht im vertragsärztlichen Rahmen erstattungsfähig und stellt somit keine reguläre Therapieoption dar</p> <p>c: RCT nur für Serlopitant: positive Ergebnisse in Phase II, aber primären Endpunkt der Phase III verfehlt.</p> <p>d: Die Evidenz aus den Zulassungsstudien für Dupilumab lag bei Erstellung der Leitlinien noch nicht vor.</p> <p>AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; NK1: Neurokinin-1; RCT: Randomized Controlled Trial</p>		

Umsetzung der zVT in den Studien

Es handelt sich bei der Prurigo nodularis um eine schwerwiegende chronisch-entzündliche Erkrankung mit hoher Krankheitslast, für die es an wirksamen und sicheren Behandlungsoptionen mangelt. Der hohe Leidensdruck basiert insbesondere auf dem konstant bestehenden, quälenden und sehr intensiven Pruritus, den chronisch-entzündlichen Hautläsionen und dem Fehlen wirksamer therapeutischer Optionen [56]. All dies führt zu einer substanziellen Einschränkung der Lebensqualität, wobei sich diese bei PN als deutlich stärker ausgeprägt erweist als bei anderen dermatologischen Erkrankungen wie z. B. bei atopischer Dermatitis (AD) oder Psoriasis [57]. Zudem zeigte sich bei Patienten mit PN eine signifikante

Assoziation der Diagnose mit Depressionen oder Angstsymptomen [58]. Bislang waren die Patienten in diesem Anwendungsgebiet stark unterversorgt und über die Hälfte der Patienten war nicht zufrieden mit ihren bisherigen Therapieversuchen [28]. Die unzureichende und lückenhafte Evidenzlage erschwert die Therapieentscheidung, da für viele dieser Off-label-Therapien nur Fallserien oder Fallberichte für die Therapie der PN vorliegen und in der Breite der Versorgung Off-Label-Therapien nur eingeschränkt eingesetzt werden [6].

In den Studien PRIME und PRIME2 ist eine patientenindividuelle Wahl der Therapie gemäß Zulassung und unter Berücksichtigung der Evidenzsituation der weiteren Therapieoptionen in beiden Studienarmen als Hintergrundtherapie umgesetzt. Bei einem Großteil der Patienten in den Studien wurden bereits zahlreiche Behandlungsversuche mit topischen und systemischen Therapien für die PN durchgeführt. Da für die häufig mit starken Nebenwirkungen behafteten Off-label-Systemtherapeutika die Anwendungsdauer limitiert ist, muss ein weiterer systemischer Therapieversuch stets gut abgewogen werden. Insofern stellen die besser verträglichen und schneller wirkenden topischen Therapieoptionen die geeignete Hintergrundtherapie in den Studien PRIME und PRIME2 dar. Darüber hinaus können die Patienten 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 obligatorischen Basispflege mit Emollients patientenindividuell fortführen. Für Patienten mit weiterem Eskalationsbedarf besteht zudem die Option einer Notfalltherapie mit weiteren TCS der Klassen III und 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 Therapiekonzept Rechnung. Die Zulassung von TCS für die Behandlung juckender, entzündlicher Hauterkrankungen schließt auch die Prurigo nodularis als chronisch-entzündliche und juckende Dermatose mit ein. Weitere begleitende Medikationen waren in den Studien im Rahmen ihrer Zulassung möglich, wie beispielweise das Fortführen einer bestehenden Antidepressiva-Therapie. Den Patienten wird somit in der Hintergrundtherapie jegliche zweckmäßige, im Rahmen der Zulassung verfügbare Begleitbehandlung ermöglicht.

Aufgrund der mangelnden Evidenz und insbesondere der fehlenden Zulassung im Indikationsgebiet können weitere Optionen wie UV-Phototherapie, Bade-PUVA, Gabapentin, Pregabalin, Ciclosporin oder Methotrexat, welche zudem teilweise mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet sind, nicht als zweckmäßige Behandlungsoptionen angesehen werden. Für ein großes Patientenkollektiv, wie z. B. Patienten mit eingeschränkter Nieren-, Leber- oder vaskulärer Funktion, welche unter den Patienten im Anwendungsgebiet besonders stark vertreten sind, sind eine Vielzahl dieser systemischen Therapien kontraindiziert und kommen somit nicht in Frage. Eine wirksame und zweckmäßige systemische Therapieoption mit adäquatem Sicherheitsprofil gab es für diese Patienten bislang nicht. Patienten in den Studien PRIME und PRIME2 erhalten somit unter Berücksichtigung der Schwere der

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

Mit Dupilumab steht die erste zugelassene Systemtherapie für die Behandlung von PN zur Verfügung. Darüber hinaus ist es die erste spezifisch für das Indikationsgebiet zugelassene Therapieoption. Mit den zwei doppelblinden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien PRIME und PRIME2 liegt erstmals hochwertige Evidenz für die Behandlung der PN auf Basis von Studien des höchsten Evidenzgrads mit hoher Teilnehmerzahl und einem statistisch signifikanten, deutlich positiven Effekt vor.

Die Studien PRIME und PRIME2 stellen somit – im Rahmen der bestehenden Zulassungs- und Evidenzsituation – die bestverfügbare Evidenz für eine patientenindividuelle Behandlung im Anwendungsgebiet der Prurigo nodularis dar.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch, Fachinformationen einzelner Arzneimittel, systematische Reviews sowie Publikationen zu Studien sowie die deutsche und europäische konsensbasierte Leitlinie herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. [Zugriff: 09.11.2022]. URL:

- <https://www.gesetze-im-internet.de/amt-nutzenv/index.html#BJNR232400010BJNE000702377>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 15. Dezember 2022. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf.
 3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-043: Dupilumab zur Behandlung des Prurigo nodularis bei Erwachsenen.
 4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden Version 6.1. [Zugriff: 06.07.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
 5. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. (2022): AWMF: S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0481_S2k_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus_2022-09.pdf.
 6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2022): Epidemiologische Untersuchung im Anwendungsgebiet Prurigo nodularis (PN).
 7. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. (2020): IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*; 5(4):e42.
 8. Siepmann D, Lotts T, Blome C, Braeutigam M, Phan NQ, Butterfass-Bahloul T, et al. (2013): Evaluation of the antipruritic effects of topical pimecrolimus in non-atopic prurigo nodularis: results of a randomized, hydrocortisone-controlled, double-blind phase II trial. *Dermatology*; 227(4):353-60.
 9. Saraceno R, Chiricozzi A, Nisticò SP, Tiberti S, Chimenti S (2010): An occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% for the treatment of prurigo nodularis. *J Dermatolog Treat*; 21(6):363-6.
 10. Wong SS, Goh CL (2000): Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethasone ointment in the treatment of Prurigo nodularis. *Arch Dermatol*; 136(6):807-8.
 11. Levi A, Ingber A, Enk CD (2011): Ultraviolet A1 exposure is crucial in the treatment of prurigo nodularis using a ultraviolet A1/topical steroid combination regimen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*; 27(1):55-6.
 12. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Grazziotin TC, Ring J, Eberlein B (2008): Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*; 24(1):19-23.
 13. Hammes S, Hermann J, Roos S, Ockenfels HM (2011): UVB 308-nm excimer light and bath PUVA: combination therapy is very effective in the treatment of prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 25(7):799-803.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) - Stand vom 15.12.2022. [Zugriff: 14.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3002/MVV-RL-2022-09-15-iK-2022-12-09.pdf>.
 15. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Kishimoto S (2007): Narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with recalcitrant nodular prurigo. *J Dermatol*; 34(10):691-5.
 16. Hann SK, Cho MY, Park YK (1990): UV treatment of generalized prurigo nodularis. *Int J Dermatol*; 29(6):436-7.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Lichttherapie, Tabletten und Spritzen. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-tabletten-und-spritzen.html>.
18. Arrieta A, Jaka A, Del Alcázar E, Blanco M, Carrascosa JM (2021): Phototherapy for Prurigo Nodularis: Our Experience and a Review of the Literature. (Fototerapia en el prurigo nodular. Experiencia propia y revisión de la literatura.). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*; 112(4):339-44.
19. Kowalski EH, Kneiber D, Valdebran M, Patel U, Amber KT (2019): Treatment-resistant prurigo nodularis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*; 12:163-72.
20. Weigelt N, Metze D, Ständer S (2010): Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. *J Cutan Pathol*; 37(5):578-86.
21. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S (2018): Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta Derm Venereol*; 98(2):173-9.
22. Weisshaar E, Szeptietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. (2019): European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*; 99(5):469-506.
23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015): S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. [Zugriff: 21.01.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0291_S1_UV-Phototherapie_Photochemotherapie_2015-08-abgelaufen.pdf.
24. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2021): S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs. [Zugriff: 14.02.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-052OL1_S3_Praevention-Hautkrebs_2021-09.pdf.
25. Stern RS (2001): The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol*; 44(5):755-61.
26. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, et al. (1999): PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol*; 141(1):108-12.
27. Pereira MP, Hoffmann V, Weisshaar E, Wallengren J, Halvorsen JA, Garcovich S, et al. (2020): Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(10):2373-83.
28. Pereira MP, Zeidler C, Wallengren J, Halvorsen JA, Weisshaar E, Garcovich S, et al. (2021): Chronic Nodular Prurigo: A European Cross-sectional Study of Patient Perspectives on Therapeutic Goals and Satisfaction. *Acta Derm Venereol*; 101(2):adv00403.
29. Gründel S, Pereira MP, Storck M, Osada N, Schneider G, Ständer S, et al. (2020): Analysis of 325 Patients with Chronic Nodular Prurigo: Clinics, Burden of Disease and Course of Treatment. *Acta Derm Venereol*; 100(16):adv00269.
30. Ratiopharm (2017): Gabapentin-ratiopharm 600 mg/800 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2022 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>].
31. Klejtman T, Beylot-Barry M, Joly P, Richard MA, Debarbieux S, Misery L, et al. (2018): Treatment of prurigo with methotrexate: a multicentre retrospective study of 39 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(3):437-40.
32. Lee YS, Kho HS, Kim YK, Chung SC (2007): Influence of topical capsaicin on facial sensitivity in response to experimental pain. *J Oral Rehabil*; 34(1):9-14.
33. Bundessozialgericht (BSG) Az.: B 3 KR 14/21 R, Urteil vom 22.02.2023. [Zugriff: 22.03.2023]. URL:

- https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Entscheidungen/2023/2023_02_22_B_03_KR_14_21_R.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
34. Lee HH, Sterry W, Worm M (2005): [Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in prurigo]. (Wirksamkeit von Tacrolimus-0,1%-Salbe bei Prurigoerkrankungen.) J Dtsch Dermatol Ges; 3(9):690-4.
 35. Serra E, Campo C, Novák Z, Majorek-Olechowska B, Pulka G, García-Bea A, et al. (2020): Efficacy and safety of bilastine in reducing pruritus in patients with chronic spontaneous urticaria and other skin diseases: an exploratory study. J Dermatolog Treat; 31(3):270-8.
 36. Yagami A, Furue M, Togawa M, Saito A, Hide M (2017): One-year safety and efficacy study of bilastine treatment in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria or pruritus associated with skin diseases. J Dermatol; 44(4):375-85.
 37. May KL, Nelemans FA (1966): The antipruritic effect of Fenistil (dimethypyrindene) in allergic conditions. Double blind clinical study. Acta Allergol; 21(4):337-42.
 38. Ständer S, Luger T, Metze D (2001): Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. J Am Acad Dermatol; 44(3):471-8.
 39. Tupker RA, Coenraads PJ, van der Meer JB (1992): Treatment of prurigo nodularis, chronic prurigo and neurodermatitis circumscripta with topical capsaicin. Acta Derm Venereol; 72(6):463.
 40. Reimann S, Luger T, Metze D (2000): [Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain]. (Topische Anwendung von Capsaicin in der Dermatologie zur Therapie von Juckreiz und Schmerz.) Hautarzt; 51(3):164-72.
 41. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, Weishaupt C, Heuft G, Luger TA, et al. (2009): Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. Acta Derm Venereol; 89(1):45-51.
 42. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, Andresen S, Taylor S (2003): Mirtazapine for pruritus. J Pain Symptom Manage; 25(3):288-91.
 43. Spring P, Gschwind I, Gilliet M (2014): Prurigo nodularis: retrospective study of 13 cases managed with methotrexate. Clin Exp Dermatol; 39(4):468-73.
 44. Berth-Jones J, Smith SG, Graham-Brown RA (1995): Nodular prurigo responds to cyclosporin. Br J Dermatol; 132(5):795-9.
 45. van Joost T, Stolz E, Heule F (1987): Efficacy of low-dose cyclosporine in severe atopic skin disease. Arch Dermatol; 123(2):166-7.
 46. Siepmann D, Luger TA, Ständer S (2008): Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: results of a case series. J Dtsch Dermatol Ges; 6(11):941-6.
 47. Wiznia LE, Callahan SW, Cohen DE, Orlow SJ (2018): Rapid improvement of prurigo nodularis with cyclosporine treatment. J Am Acad Dermatol; 78(6):1209-11.
 48. Gencoglan G, Inanir I, Gunduz K (2010): Therapeutic hotline: Treatment of prurigo nodularis and lichen simplex chronicus with gabapentin. Dermatol Ther; 23(2):194-8.
 49. Thielen AM, Vokatch N, Borradori L (2008): Chronic hemicorporal prurigo related to a posttraumatic Brown-Séquard syndrome. Dermatology; 217(1):45-7.
 50. Imai K, Kishimoto M, Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Ihana N, Ono K, et al. (2013): Successful treatment of chronic intractable itching using oral pregabalin in a patient with diabetes and systemic prurigo nodularis: a case report of an iliopsoas muscle abscess. Intern Med; 52(23):2629-33.

51. Asplund M, Calling S, Spirén A, Svedman C (2015): [Prurigo nodularis--pregabalin can be considered for more severe symptoms]. (Prurigo nodularis - vid svårare symtom kan pregabalin övervägas.).Lakartidningen; 112
52. Ständer S, Kwon P, Hirman J, Perlman AJ, Weisshaar E, Metz M, et al. (2019): Serlopitant reduced pruritus in patients with prurigo nodularis in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol; 80(5):1395-402.
53. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA (2010): Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. PLoS One; 5(6):e10968.
54. Metze D, Reimann S, Beissert S, Luger T (1999): Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. J Am Acad Dermatol; 41(4):533-9.
55. Stoll DM, Fields JP, King LE, Jr. (1983): Treatment of prurigo nodularis: use of cryosurgery and intralesional steroids plus lidocaine. J Dermatol Surg Oncol; 9(11):922-4.
56. Zeidler C, Ständer S (2016): The pathogenesis of Prurigo nodularis--'Super-Itch' in exploration. Eur J Pain; 20(1):37-40.
57. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, et al. (2018): Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial. J Am Acad Dermatol; 79(3):457-63.e5.
58. Jørgensen KM, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP (2017): Anxiety, depression and suicide in patients with prurigo nodularis. J Eur Acad Dermatol Venereol; 31(2):e106-e7.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung der Prurigo nodularis

Die Prurigo nodularis (PN, auch als chronisch noduläre Prurigo bezeichnet) ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung mit einem hohen Leidensdruck, die durch quälenden chronischen Pruritus, ein anhaltendes Kratzverhalten und die Ausbildung von nodulären sekundären Kratzläsionen gekennzeichnet ist.

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 seine eigentliche Warnfunktion verlieren kann. Stattdessen erlangt das Symptom als chronischer Pruritus einen eigenständigen Krankheitswert [1-3].

Der Pruritus bewirkt beim Patienten ein zwanghaftes Kratzen der Haut, welches zur Schädigung der Haut führt und dadurch Schmerzen verursacht. Die Juckwahrnehmung wird hingegen durch das Kratzen nur temporär reduziert, langfristig wird weiteres Kratzen gefördert. Charakteristisch für die Prurigo nodularis ist ein stark ausgeprägter Kreislauf aus Pruritus und mechanischer Reizantwortung, der sogenannte Juck-Kratz-Zyklus, bei dem der starke und andauernde Juckreiz zu der Angewohnheit des täglichen, automatischen und z.T. unbewussten Kratzens führt [2, 3]. Die Haut wird durch das Kratzen stark geschädigt; Entzündungsvorgänge werden aufrechterhalten und verstärkt und somit der Pruritus weiter gefördert.

An den juckenden Hautstellen entwickeln sich Hämatome, Blutungen, Erosionen, Exkoriationen, Ulzerationen, runde oder lineare Krusten und bei fortgeführtem Kratzen flächige oder papulöse Lichenifikationen. Bei persistierendem Pruritus entwickeln sich Papeln, Plaques oder, im Fall der Prurigo nodularis, Knoten. Je nach Phänotyp wird zwischen der papulären, nodulären, plaqueartigen oder genabelten Form unterschieden. Als Sammelbegriff für all diese Phänotypen dient der Begriff chronische Prurigo (CPG). Papulöse Prurigo-Läsionen können sich zu nodulären Läsionen entwickeln, welche wiederum zu Plaques fortschreiten können. Hierbei stellt die noduläre Form (also die Prurigo nodularis) mit 71,2 % bei Weitem die häufigste Form der chronischen Prurigo dar [3, 4].

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. [3-9].

Klinisches Erscheinungsbild

Bei der PN bilden sich eine große Anzahl symmetrisch angeordneter nodulärer Läsionen mit einer Größe von einigen Millimetern bis zu 2 – 3 cm aus, welche scharf begrenzt sind und einen definierten Abstand zueinander halten. Die Patienten können einige wenige bis zu mehreren Hunderten dieser Läsionen aufweisen. Diese Knoten sind üblicherweise bilateral auf Armen und Beinen lokalisiert und können aufgrund des wiederholten Kratzens Exkorationen und Krusten aufweisen. Neben der symmetrischen Verteilung auf Armen und Beinen können die PN-Läsionen auch auf anderen Körperregionen auftreten, bei 49 % der Patienten sind insgesamt 3 bis 4 Bereiche des Körpers betroffen. Schlecht erreichbare Bereiche bleiben häufig ausgespart. Dies führt zu einem charakteristischen Fehlen der PN Läsionen an nicht erreichbaren Hautstellen am mittleren Rücken, deren Verteilung an einen Schmetterling (Schmetterlingszeichen) erinnert [3, 4].

Bei einigen Patienten können die Symptome aufgrund einer zugrundeliegenden Erkrankung, wie z. B. einer Beinveneninsuffizienz oder eines brachioradialen Pruritus, lokalisiert auftreten. Die Läsionen treten hierbei besonders häufig an Beinen und Füßen (92 %), Armen und Händen (78 %) und am Rücken auf (47 %) [10].

Symptomatik

Die Patienten mit PN leiden unter einer Reihe von schwerwiegenden und hartnäckigen Symptomen, welche in Ausmaß und Stärke variieren können. Das häufigste Symptom und das Leitsymptom dieser Erkrankung ist der quälende Pruritus, einem stechenden, brennenden starken Juckreiz. In einer Querschnittsstudie zur Krankheitslast zeigte sich, dass Patienten den Pruritus als das belastendste Symptom einstufen [8].

In einer prospektiven Auswertung von Routinedaten von 552 Patienten in Europa mit verschiedenen dermatologischen Erkrankungen zeigte sich, dass der Pruritus bei Patienten mit PN mit höherer Frequenz auftrat als bei Patienten mit anderen Hauterkrankungen wie AD oder Psoriasis. Auch wies der Pruritus bei den Patienten mit PN im Mittel eine statistisch signifikant höhere Intensität (VAS: 6,2) auf als bei Patienten mit AD (VAS: 4,9) oder Psoriasis (VAS: 5,1), was auch zu einer größeren Einschränkung der Lebensqualität führte (erhoben mittels DLQI und ItchyQoL)[7].

Diese höhere physische, wie psychische Belastung durch den Juckreiz, verglichen mit anderen dermatologischen Erkrankungen, ist ein Resultat des langfristigen und dauerhaften Kratzverhaltens [7]. Nur in wenigen Fällen führt ein Kratzen zur Linderung des Pruritus. Der Pruritus kann durch das Kratzen sogar weiter verstärkt werden, wodurch sich der für die PN typische Juck-Kratz-Zyklus ausbildet [7].

Die hohe physische und psychische Belastung wurde auch in einer weiteren beobachtenden Querschnittsstudie, die in 13 - zum Großteil europäischen – Ländern durchgeführt wurde, bestätigt. In dieser Studie wurden 3635 Patienten mit dermatologischen Erkrankungen eingeschlossen. Unter den Patienten mit PN berichtete ein höherer Anteil (88,9 %) einen starken Pruritus als Symptom als bei anderen Hauterkrankungen wie AD (86,0 %), Handekzem (82,3 %), anderen Ekzemen (77,7 %) oder Urtikaria (75,9 %) [11]. Zudem wurde unter den Patienten, welche Pruritus als Symptom angegeben hatten, die Intensität des Pruritus bei PN-Patienten als etwas stärker eingeschätzt (VAS-Score von 6,97) als bei Patienten mit AD (VAS-Score von 6,22) oder Urtikaria (VAS-Score von 6,31) [11].

Von den Patienten, die an der Befragung des European Prurigo Project teilnahmen, berichtete ein Großteil (71,1 %) zudem, dass sie die Symptome der PN häufig oder immer wahrnehmen [8]. Die Patienten beschreiben den Pruritus hierbei unter anderem als brennend, stechend, schmerzhaft oder kribbelnd. Die Patienten empfinden diese Symptome als „störend“ (55,2 %) „belastend“ (50,7 %), „quälend“ (46,6 %), „hartnäckig“ (35,0 %), „juckend“ (22,4 %), „Aggressionen auslösend“ (21,7 %) oder „grausam“ (18,2 %) [8].

Fast die Hälfte der befragten Patienten (49,3 %) empfand den Pruritus als die stärkste von der PN ausgelöste Belastung. 21,4 % nannten die äußerliche Sichtbarkeit der Hautläsionen an erster Stelle. Über die Hälfte der Patienten (53,1 %) waren sich einig, dass der Pruritus ihr tägliches Leben negativ beeinflusst und behindert und etwa ein Drittel (37,6 %) bewertete auch die Interaktion mit Mitmenschen als beeinträchtigt. Des Weiteren berichteten 42,5 % der Patienten von Schlafstörungen und 44,4 % von Depressionen aufgrund der Erkrankung und des unerträglichen Pruritus [8]. Viele Patienten benötigen regelmäßig Schlafmittel [10], eine Beobachtung, die sich auch mit anderen Quellen, welche den Einfluss der PN auf den Schlaf sowie die psychologische Belastung und den Leidensdruck der PN-Patienten untersuchen, deckt [12, 13].

Diese durch die PN und den quälenden Pruritus hervorgerufenen starken Einschränkungen der Lebensqualität spiegeln sich auch in zahlreichen Untersuchungen hierzu, unter Einsatz etablierter Fragebögen, wider.

In einem systematischen Review von Janmohamed et al. werden in Querschnittsstudien, retrospektiven Kohortenstudien und RCTs, welche die Auswirkungen der PN auf die Lebensqualität untersuchen, DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) Scores im Bereich von 10,6 bis 16,9 berichtet, was einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die PN entspricht [7, 10, 14].

In einer Studie zur Auswertung der Routinedaten zeigte sich, dass die Beeinträchtigung der Lebensqualität, gemessen mittels DLQI, bei Patienten mit PN deutlich stärker sei als für andere dermatologische Erkrankungen. Im Durchschnitt erreichten die Patienten mit PN in dieser Studie einen Score im DLQI von 11,6 - Patienten mit AD hingegen einen Score von 10,7 und Patienten mit Psoriasis einen Score von 10,6 [7].

Neben den tiefgreifenden Auswirkungen auf das körperliche Wohlbefinden, beeinträchtigt PN auch die mentale Gesundheit der Patienten bis hin zur Entwicklung und Ausprägung von Angstsymptomen und Depressionen. Auch hier ist die Tendenz erkennbar, dass die Wahrscheinlichkeit für einige psychische Gesundheitsstörungen wie Angststörungen bei PN höher ist als für andere dermatologische Erkrankungen wie AD [8, 15]. Einige Patienten berichten zudem, dass die PN ihre Interaktion mit Mitmenschen beeinträchtigt, sie aufgrund ihrer Erkrankung soziale Aktivitäten meiden oder nicht in der Lage sind ihre Arbeit auszuführen. Ihre Teilhabe an einem normalen alltäglichen Leben ist somit nicht möglich [10].

Ätiologie und Pathogenese

Die zugrundeliegende Ätiologie der Prurigo nodularis ist patientenspezifisch und vielgestaltig: Sie kann dermatologischer, systemischer, neurologischer, psychischer, psychosomatischer, multifaktorieller oder idiopathischer Natur sein [3, 6, 15, 16]. Es wird davon ausgegangen, dass ca. 50% der PN-Patienten in ihrer Krankengeschichte eine atopische Komorbidität hatten oder eine bestehende Komorbidität aus dem atopischen Formenkreis aufweisen (z. B. atopische Dermatitis, allergische Rhinitis, Asthma, Nahrungsmittelallergien). Diese Patienten besitzen gehäuft eine genetische Disposition für die chronische Aktivierung einer Typ-2-Inflammation, angezeigt durch z. B. die Anreicherung von Eosinophilen, erhöhtes Serum-IgE oder eine hohe Reaktivität zu multiplen Umweltallergenen beim Prick-Test. Bei Patienten, die ebenfalls unter AD leiden, scheint die PN früher einzusetzen (ca. im Alter von 20 – 30 Jahre) als bei nicht-atopischen Patienten mit PN (> 50 Jahre) [6, 16].

Weitere, nicht-atopische Erkrankungen, die mit der Entwicklung von chronischer Prurigo assoziiert sind, umfassen z.B. Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen, Leber- oder Nierenerkrankungen, Malignitäten, psychische Erkrankungen, neurologische Erkrankungen, Substanzmissbrauch, Infektionen wie z. B. HIV oder Hepatitis C, Hautinfektionen, Bluthochdruck oder kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen [8, 15]. Zudem kann eine Prurigo nodularis auch ohne erkennbare Krankheitsassoziationen auftreten [17].

Pathophysiologisch steht die Prurigo nodularis im Zusammenhang mit zugrundeliegenden neuronalen und immunologischen Dysregulationen, die zu einem hartnäckigen und schwerwiegenden Juck-Kratz-Zyklus und neuronaler Sensibilisierung führen, wodurch sich der Pruritus unabhängig von der ursprünglichen Ursache fortsetzt [2, 3]. An den juckenden Hautstellen bilden sich durch das lang anhaltende Kratzen die charakteristischen intensiv juckenden knotigen Läsionen aus [3, 4].

Neuronale Dysregulation

Auf neuronaler Ebene wird der Pruritus durch eine kutane neurogene Entzündung verstärkt, welche durch Neuropeptide wie z.B. *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) oder *substance P* (SP) vermittelt wird [18].

Typ-2-Zytokine wie IL-4 und IL-13 sensitivieren hierbei zusätzlich die sensorischen Neuronen in der Haut, was die Empfindlichkeit auf Pruritogene wie Histamin oder IL-31 intensiviert. Diese neuronale Sensitivierung setzt den für die PN typischen Juck-Kratz-Zyklus in Gang, der im Weiteren zu einer epithelialen Stressantwort führt, in deren Folge die Freisetzung von Typ-2 inflammatorischen Zytokinen wie IL-4 und IL-13 sowie IL-31 verstärkt wird. In diesem der PN zugrundeliegendem Kreislauf wird somit durch erhöhte Produktion von Typ-2-Zytokinen der Pruritus und die Entzündung der Haut weiter verstärkt [19].

Immundysregulation

Die interstitiellen und perivaskulären Infiltrate der Dermis im Bereich der PN-Läsionen beinhalten z. B. T-Zellen, Mastzellen und Eosinophile. Diese generieren die für die Prurigo nodularis zentrale Immunantwort, bei der der Pruritus durch Freisetzung von Mediatoren wie Typ-2-Zytokinen intensiviert wird. Diese Immunantwort erhöht den Juckreiz und hält den Juck-Kratz-Zyklus aufrecht [18].

T-Zellen und ihre Zytokine sind an der Pathogenese von PN beteiligt. IL-31 fördert den Juckreiz durch Bindung an den heterodimeren IL-31A- und Oncostatin-M-Rezeptor. Auch die proinflammatorischen Typ-2-Zytokine wie IL-4 und IL-13 spielen bei der Intensivierung der Entzündung und des Pruritus sowie dessen Chronifizierung eine Rolle [18-20].

Des Weiteren sind bei PN-Läsionen in der Dermis Eosinophile angereichert, welche z. B. Neuropeptide, Eosinophile kationische Proteine (ECP) und *eosinophil-derived neurotoxic* (EDN) freisetzen. Die ECP und EDN, welche in der Haut der Patienten mit PN stark erhöht vorkommen, weisen neurotoxische Effekte auf und spielen somit ebenfalls eine Rolle bei der Verstärkung der Inflammation und des Pruritus [18].

Risikofaktoren

Anhand der Inzidenzraten der Patienten konnten weitere Risikofaktoren für die PN identifiziert werden [21-24]. Beispielsweise gilt heute ein hohes Alter als Risikofaktor für die PN, da ältere Patienten eher an PN erkranken als andere Altersgruppen [21-23, 25]. Unter den Patienten, welche vom Johns Hopkins Health System erfasst wurden, war ein großer Anteil der Patienten (43 %) in einem Alter zwischen 51 und 65 Jahren, während nur 22 % in einem Alter von 36 bis 50 Jahren und 9 % von 18 bis 35 Jahren waren. 26 % der Patienten wiesen gar ein Alter von mindestens 65 Jahren auf [26]. In Europa wird das mediane Alter mit 64 Jahren angegeben [8].

Des Weiteren tritt die PN auch etwas häufiger bei Afroamerikanern und Schwarzen auf [21, 22, 25-27]. Unter den Patienten aus dem Johns Hopkins Health System (N=909) waren diese mit 3,4-mal höherer Wahrscheinlichkeit an PN erkrankt als Patienten kaukasischer Abstammung [26]. Ebenfalls sind Frauen etwas häufiger betroffen als Männer [3, 15, 23].

Diagnose und Klassifikation der Prurigo nodularis

Die Grundvoraussetzung für eine mögliche Behandlung ist eine frühzeitige und gesicherte Diagnose der PN [25]. Zwar liegen keine etablierten Guidelines spezifisch zur Diagnose der PN vor, es wurde jedoch auf Grundlage von Erfahrungen behandelnder Ärzte ein diagnostischer

Algorithmus von Ständer et al. vorgeschlagen [25]. Anhand dieses Algorithmus wird empfohlen, auf die Anwesenheit pruriginöser Läsionen und spezifischer Kernsymptome der Prurigo zu achten; letztere umfassen einen Pruritus, der für 6 Wochen oder länger besteht, eine bestehende Historie und/oder Anzeichen wiederholten Kratzens sowie die Anwesenheit pruriginöser Läsionen. Es sollten eine detaillierte dermatologische Anamnese und klinische Untersuchung durchgeführt werden. Hierbei soll der Schweregrad und das Ausmaß der PN und der Symptomatik mittels geeigneter Methoden wie dem *Investigator Global Assessment* (IGA) PN-S und -A sowie einer visuellen Analogskala (VAS) oder *Numerical Rating Scale* (NRS) für Pruritus festgestellt werden. Zudem wird die Erfassung der Patienten-berichteten Endpunkte (PRO) mittels validierter Fragebögen wie dem *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) und dem *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) empfohlen, um die Krankheitslast und somit die Auswirkungen auf Lebensqualität, die Schlafqualität sowie die psychische Belastung zu erfassen und abzubilden. Eine Erfassung bestehender oder vorangegangener Komorbiditäten (dermatologisch, systemisch, neuropathisch, psychisch, kombiniert) soll Rückschlüsse auf die Ätiologie des chronischen Pruritus erlauben. Zudem können weitere Untersuchungen erforderlich sein, um mögliche Ursachen der PN aufzudecken (z. B. Hautbiopsie, Labor- und Röntgentests).

Auch eine weitere im Jahr 2020 publizierte Leitlinie für die Diagnose und Therapie der PN empfiehlt die Betrachtung von Ausmaß und Intensität der Symptome zur Einschätzung und Klassifizierung des Schweregrads der Erkrankung [2]. Hierbei ist die Anzahl und die Größe der Läsionen zu betrachten. Die Patienten können wenige bis zu hunderte von Läsionen mit einer Größe von einigen Millimetern bis zu 2 – 3 cm aufweisen [21]. Auf demselben Prinzip beruht die Einteilung der Krankheitsschwere der PN mittels des *Investigator Global Assessment of Prurigo nodularis Stage* (IGA-PN-S) [25, 28]. Die Einteilung in Schweregrade basiert hierbei auf der Anzahl der PN-Läsionen, welche die Patienten aufweisen:

Grad 0 / <i>clear</i> (<i>erscheinungsfrei</i>):	0 PN-Läsionen
Grad 1 / <i>almost clear</i> (<i>nahezu erscheinungsfrei</i>):	1 – 5 PN-Läsionen
Grad 2 / <i>mild</i> (<i>leicht</i>):	6 – 19 PN-Läsionen
Grad 3 / <i>moderate</i> (<i>mittelschwer</i>):	20 – 100 PN-Läsionen
Grad 4 / <i>severe</i> (<i>schwer</i>):	≥ 100 PN-Läsionen

Die Intensität des Pruritus kann ebenfalls erhoben werden, z. B. mittels einer VAS oder einer NRS-Skala. Bei beiden Methoden wird der Pruritus von den Patienten auf einer Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) bewertet und zur Kategorisierung des Schweregrads des Pruritus genutzt [25]:

Kein Pruritus:	0
Mild/schwacher Pruritus:	> 0 bis < 3
Mittelstarker Pruritus:	≥ 3 bis < 7
Starker Pruritus:	≥ 7 bis < 9
Sehr starker Pruritus:	≥ 9

Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Größe der Zielpopulation wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Die Prurigo nodularis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung mit hohem Leidensdruck, welche eine langfristige Behandlung erfordert [25]. Es gab bislang keine für die PN zugelassenen Systemtherapien. Dieser Mangel an zugelassenen Therapieoptionen sowie die schlechte Evidenzgrundlage für die in den Leitlinien als mögliche Therapieversuche genannten Optionen erschweren die Entscheidungsfindung und stellen eine Hürde für eine erfolgreiche Behandlung dar [21, 22, 25, 29, 30]. 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 [25]. Die deutsche S2k-Leitlinie [1] sieht als Grundlage eine rückfettende und hydratisierende Basistherapie mit Emollientsen in Kombination mit Pruritus lindernden Maßnahmen und spricht Empfehlungen für weitere Therapieoptionen aus. Generell werden in den Leitlinien mehrere Wirkstoffe, mit denen ein Therapieversuch in der Indikation prinzipiell erwogen werden kann, aufgeführt, auch wenn diese off-label verordnet werden müssen. Sowohl die S2k-Leitlinie als auch die internationale IFSI-Leitlinie [1] sehen für die Behandlung ein Stufenschema vor. Hierbei ist aber nicht notwendigerweise ein striktes Aufeinanderfolgen der Stufen angedacht; vielmehr sind patientenindividuelle Therapieentscheidungen nötig. Die Evidenz für die Behandlungsoptionen in diesem Anwendungsgebiet ist insgesamt sehr limitiert, weshalb auch jeweils die zugrundeliegende Evidenzlage betrachtet werden muss.

Zusätzlich zu der genannten Basistherapie können Therapieversuche mit diversen topischen und systemischen Wirkstoffen in Erwägung gezogen werden, darunter TCS, TCI, sowie

Antihistaminika, Antidepressiva, topisches Capsaicin, immunsuppressive Substanzen wie Ciclosporin oder Methotrexat, oder neuromodulierende Substanzen wie Gabapentin und Pregabalin oder gegebenenfalls Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (Aprepitant) oder Opioidantagonisten (Naltrexon). Ebenfalls kann eine UV-Phototherapie oder Bade-PUVA-Therapie oder intraläsionale Steroidinjektionen, ggf. in Kombination mit Kryotherapie, Anwendung finden. Es lagen bisher jedoch keine systemischen Therapieoptionen mit einer indikationsspezifischen Zulassung für die PN vor. Lediglich topische Kortikosteroide können gemäß ihrer Zulassung zur Behandlung juckender, entzündlicher Hauterkrankungen – und somit auch bei PN – angewendet werden [31, 32].

Die Evidenz für Therapieempfehlungen in der Indikation Prurigo nodularis ist insgesamt sehr begrenzt. Viele der in den Leitlinien genannten Optionen wurden lediglich in Fallserien und Fallberichten untersucht. Lediglich für TCS, TCI, UVA1-Phototherapie und Bade-PUVA liegt Evidenz aus kontrollierten Studien vor. Abgesehen von TCS, die gemäß ihrer Zulassung zur Behandlung aller entzündlichen oder juckenden Hauterkrankungen, die auf eine äußere Behandlung mit Glukokortikoiden ansprechen, angezeigt sind, stellen die weiteren Therapieoptionen Off-label-Behandlungen dar. Deren Einsatz muss gerade in Anbetracht des Mangels an belastbarer Evidenz für die Wirksamkeit sowie den häufig auftretenden Nebenwirkungen im Einzelfall gründlich abgewogen werden und sie werden daher in der Breite nicht angewendet.

In der Regel führt der Einsatz dieser Off-label-Therapieoptionen nicht zu einer zufriedenstellenden Krankheitskontrolle bei Patienten im Anwendungsgebiet, welche eine mittelschwere bis schwere PN aufweisen. Bislang waren diese Patienten stark unterversorgt. Über die Hälfte der Patienten (56,8%) sind nicht zufrieden mit ihrer Therapie und 9,8 % erhielten keine Therapie trotz aktiver Erkrankung. Ein hoher Anteil der Patienten (28,7 %) betrachtet keine der vorhandenen therapeutischen Optionen als wirksam. [33].

Dupilumab ist die erste zugelassene Systemtherapie für die Behandlung der Prurigo nodularis

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 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 Optionen ist bei einem großen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet bislang kein dauerhaft zufriedenstellender Therapieerfolg zu erreichen. Dupilumab ist die erste systemische Therapie mit einer Zulassung für die Behandlung von PN und die erste spezifisch für die PN zugelassene Therapieoption überhaupt. Damit stellt Dupilumab einen immensen medizinischen Fortschritt in der bisher stark unterversorgten Indikation dar.

Mit den zwei doppelblinden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien PRIME und PRIME2 hat Dupilumab als erstes Arzneimittel positive Phase-III-Ergebnisse für die Behandlung von Prurigo nodularis präsentiert und damit auch im Sinne der evidenzbasierten Medizin einen deutlichen Beitrag zur Verbesserung der Datenlage in der Indikation geleistet. Mit der Zulassungserweiterung am 12.12.2022 ist Dupilumab das erste und bisher einzige Arzneimittel, für das die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis durch die EMA bestätigt wurde. Das CHMP bestätigt, dass Dupilumab im Vergleich zu den bestehenden Therapien von signifikantem klinischem Nutzen ist [34].

Als Anti-IL-4R α -Antikörper hemmt Dupilumab spezifisch die für die Entzündung und die Pruritus-verstärkende neuronale Sensibilisierung verantwortlichen IL-4- und IL-13-Signalwege. So kann nicht nur dem für die PN typischen Juck-Kratz-Zyklus entgegengewirkt, sondern das ganze Symptomspektrum der PN adressiert werden. In den Studien PRIME und PRIME2 zeigte sich, dass Dupilumab den quälenden Pruritus, den die Patienten mit PN erleiden, deutlich und klinisch relevant lindern 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 ist Dupilumab sehr gut verträglich und weist ein bekanntes, gut kontrollierbares Sicherheitsprofil und kaum Kontraindikationen auf [35].

Zusammenfassung

Für die Behandlung der Prurigo nodularis gab es bislang keine für die PN zugelassenen Systemtherapien. Der Leidensdruck dieser Patienten ist aufgrund der schweren klinischen Symptomatik, der Chronizität der Erkrankung und der durch die Krankheit verursachten Einschränkungen immens. Im Vordergrund steht der oft unerträgliche Pruritus und die damit einhergehenden Schmerzen und Schlafstörungen, die zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Als erste zugelassene systemische Therapieoption im Anwendungsgebiet kann Dupilumab zielgerichtet und wirksam die Symptome der Prurigo nodularis – besonders den starken Pruritus – reduzieren und eine Abheilung der PN-Läsionen bewirken, wodurch auch die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert werden kann. Mit Dupilumab steht diesen bislang stark unterversorgten Patienten endlich eine höchst wirksame und gut verträgliche Behandlung zur Verfügung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden.

Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

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

Publizierte Kennzahlen zur Epidemiologie der Prurigo nodularis

In der Literatur sind mehrere Kennzahlen für die Prävalenz von PN in Deutschland sowie auch international publiziert, die sich zum Teil in Hinblick auf Methodik und Einschlusskriterien der betrachteten Patienten unterscheiden. Zudem wird keine Aussage über die Schwere der Erkrankung getroffen. Tabelle 3-2 stellt einen Überblick der publizierten Kennzahlen dar.

Tabelle 3-2: Publierte epidemiologische Kennzahlen zur Prurigo nodularis (basierend auf dem ICD-10 Code L28.1)

	Jahr	Prävalenz (Angabe in Anzahl pro 100 000)	Inzidenz (Angabe in Anzahl pro 100 000)	Größe der Stichprobe	Methodik bzw. Datenbank	Land
Deutschland						
Ständer et al., 2020 [23]	2012 - 2015	2015: 33,2 2012 – 2015*: 111	20	2.783.175	Kassendaten WIG2-Datenbank	Deutschland
Augustin et al., 2021 [36]	2010, 2011	30 - 40	20	2.006.003	Kassendaten, DAK-Gesundheit	Deutschland
International						
Morgan et al., 2022 [37]	2018	32,7	2,77–3,00	42.108.395	CPRD Aurum Patientendatenbank	England
Ryczek et al., 2020 [38]	2016 - 2018	5,82 – 6,52	-	-	-	Polen
Huang et al., 2020 [39]	2015 - 2016	72	-	-	IBM MarketScan Commercial Claims and Encounters Database	USA
Ständer et al., 2021 [40]	2017, 2018	36,7 - 43,9	-	326 Millionen	LexisNexis PxDx; Symphony Health	USA
Wongvibulsin et al., 2021 [41]	2016 - 2019	Erwachsene: 22 – 70	-		Claims Database	USA
*Inzidente Fälle wurden in den Folgejahren als prävalent angenommen.						

Epidemiologische Kennzahlen in Deutschland

In einer von Ständer et al. im Jahr 2020 publizierten retrospektiven Untersuchung der Prävalenz von Prurigo nodularis in Deutschland auf Basis von Versorgungsdaten aus der Datenbank des WIG2-Instituts geben die Autoren eine Prävalenz von 0,111 % an. Diese Angabe bezieht sich auf Versicherte mit mindestens einer PN-Diagnose, basierend auf dem ICD-10-Code L28.1 (Prurigo nodularis), im gesamten Zeitraum von 2012 – 2015. Inzidente Fälle wurden also in den Folgejahren als prävalent angenommen. Die Einjahresprävalenz bezogen auf das Jahr 2015 wird mit 0,033 % angegeben.

Da bei Patienten mit diesem Erkrankungsbild auch Mischformen mit Entwicklung von nicht nur Knoten, sondern auch Papeln oder Plaques auftreten können und diese unterschiedlichen Hautmanifestationen im Verlauf der Erkrankung ineinander übergehen, einigte sich ein 2018 publizierter Europäischer Konsensus auf eine neue Definition und Terminologie der Erkrankung [3]. Gemäß des Expertenkonsensus soll der Begriff chronische Prurigo (CPG) fortan als Schirmbegriff eine Reihe unterschiedlicher Ausprägungen von Hautmanifestationen (nodulärer, papulärer, Plaque- und genabelter Typ) beschreiben. Bis heute ist die Terminologie der Prurigo nicht einheitlich, was zu Unsicherheiten bezüglich der Codierung und somit zur Verwendung des ICD10-Codes L28.2 (sonstige Prurigo) neben dem für Prurigo nodularis spezifischem ICD-10 Code L28.1 führen könnte [36]. Dementsprechend sind Kassendatenanalysen mit einem Aufgreifzeitraum vor 2018 mit zusätzlicher Unsicherheit behaftet.

Im Jahr 2021 publizierten Augustin et al. eine retrospektive Untersuchung der Prävalenz von Prurigo und Pruritus bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) in Deutschland auf Basis von Versorgungsdaten der DAK-Gesundheit. Die Prävalenz wurde hierbei für Prurigo sowohl für die Prurigo nodularis (ICD-10-Code L28.1) als auch für die chronische Prurigo allgemein (L28.1 und L28.2) erhoben. Die Autoren geben speziell für die Prurigo nodularis (mindestens einmal die Diagnose PN nach ICD-10-Code L28.1) eine Einjahresprävalenz von 0,03 – 0,04 % für das Jahr 2010 an. Für die weiter gefasste chronische Prurigo allgemein, inklusive dem ICD-10-Code L28.2, wird eine Prävalenz von 0,20 – 0,22 % angegeben.

Epidemiologische Kennzahlen in anderen Ländern

Für die Bestimmung der Prävalenz der PN in England, basierend auf dem für PN spezifischen medcode oder ICD-10 Code L28.1, führte Morgan et al. eine 2022 publizierte retrospektive Studie auf Basis der CPRD Aurum Patientendatenbank durch. Hierbei wird von den Autoren für das Jahr 2018 eine Prävalenz von 32,7 pro 100.000 (0,0327 %) angegeben. Erfasst wurden Patienten, welche mindestens zwei PN-Diagnosen hatten.

In einer im Jahr 2020 von Ryczek et al. publizierten retrospektiven Untersuchung der Prävalenz von Prurigo in Polen auf Basis einer Datenbank zu Patientendaten geben die Autoren für die Prurigo nodularis (ICD-10-Code L28.1) eine Prävalenz von 5,82 pro 100.000 (0,0058 %) im Jahr 2016 und 6,52 pro 100.000 (0,00652 %) im Jahr 2018 an.

Schließlich liegen auch publizierte Kennzahlen für die Prävalenz der PN in den USA vor. Auf Basis von Daten der *IBM MarketScan Commercial Claims and Encounters Database* publizierten Huang et al. 2020 bei Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren eine Prävalenz für

PN (ICD-10-Code L28.1) von 72 Fällen pro 100.000 (0,072 %) für den Zeitraum von Oktober 2015 bis Dezember 2016. Erfasst wurden Patienten, welche mindestens zwei PN-Diagnosen hatten. In einer von Ständer et al. im Jahr 2021 publizierten retrospektiven Studie zur Prävalenz von PN nach ICD-10-Code L28.1 in den USA auf Basis der *LexisNexis PxDx claims database* sowie der *Symphony Health claims database* in den Jahren 2017 und 2018 geben die Autoren eine Prävalenz von 0,037 % bis 0,044 % an. Auch Wongvibulsin et al. publizierten 2021 Kennzahlen für die Prävalenz unter Erwachsenen in den USA und gaben hierfür eine Spanne von 22 – 70 pro 100.000 (0,022 % - 0,070 %) an. Erfasst wurden Patienten, welche mindestens zwei PN-Diagnosen in den Jahren 2016 – 2019 hatten.

Zusammenfassend sind in der Literatur Einjahresprävalenzen für Prurigo nodularis (L28.1) in der Größenordnung von 0,0058 % bis 0,072 % angegeben, für Deutschland zwischen 0,03 % und 0,04 %. Betrachtet man die Prävalenz für Prurigo allgemein (inkl. dem ICD-10-Code L28.2), ergeben sich Prävalenzen von bis zu 0,21 % für Deutschland. Während der ICD-10 Code L28.1 eine klare Identifikation der Patienten mit Prurigo nodularis erlaubt [23], werden Patienten mit anderen Formen der Prurigo möglicherweise über L28.2 (sonstige Prurigo, inklusive Prurigo: Hebra, Prurigo: mitis, Prurigo: o.n.A., Urticaria papulosa) codiert, unter Umständen auch als chronische Prurigo mit Ausprägungen von Plaques, Papeln oder Mischformen. Der Anteil der Patienten mit chronischer Prurigo gemäß L28.2 ist aufgrund der fehlenden weiteren Unterteilung unklar. Folglich ist L28.2 nicht für das Aufgreifen der Diagnose Prurigo nodularis und ebenfalls nicht für das alleinige Aufgreifen der Diagnose chronische Prurigo geeignet. Nur die Verwendung des ICD-10-Codes L28.1 liefert somit gesicherte Angaben zu Patienten mit Prurigo nodularis. Aufgrund der erst kürzlich vereinheitlichten Definition der chronischen Prurigo, den unterschiedlichen, gleichzeitig auftretenden Hautmanifestationen und der dafür verfügbaren Codierung L28.2 (sonstige Prurigo) könnte die alleinige Verwendung des ICD-10-Codes L28.1 allerdings zu einer Unterschätzung der Prävalenz führen.

Die verfügbare Literatur zur Prävalenz und Inzidenz der PN lässt keine belastbaren Rückschlüsse auf die Schweregrade der PN zu, weshalb diese nicht für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen wird. Um die Prävalenz und Inzidenz der Prurigo nodularis in Deutschland für die vorliegende Fragestellung auf Grundlage aktueller Daten zu bestimmen und eine Einschränkung der Schweregrade vornehmen zu können, wurde eine zusätzliche Analyse von Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchgeführt, deren Methodik und Ergebnisse im Folgenden dargestellt sind.

Ziel der Kassendatenanalyse war es, die Prävalenz und Inzidenz der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis bei Erwachsenen im Jahr 2019 unter Verwendung der Daten von 2012 bis 2020 zu schätzen. Durch den generellen Rückgang der Arztbesuche aufgrund der pandemischen Lage im Jahr 2020 stellen die Daten für das Jahr 2019 die letzte verlässliche Datengrundlage dar. Die Prävalenz und Inzidenz wird daher für das Jahr 2019 bestimmt und als Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation verwendet.

Kassendatenanalyse

Datenbasis

Die Kassendatenanalyse basiert auf Daten des Zeitraums vom 01.01.2012 bis 31.12.2020 der anonymisierten Forschungsdatenbank des WIG2-Instituts (Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung). Diese Datenbank greift auf eine Stichprobe von etwa 4 Millionen Versichertenanonyme (repräsentativ in Bezug auf Alter und Geschlecht in Deutschland) zu und ermöglicht eine longitudinale Betrachtung der Versicherten über mehrere Jahre hinweg.

Methodik zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Prurigo nodularis

Die Prävalenz der Prurigo nodularis wurde auf Basis der Daten von Patienten bestimmt, die im Jahr 2019 mindestens 18 Jahre alt und durchgehend versichert waren. Für die Herleitung der Inzidenz mussten die Patienten zusätzlich in den fünf vorhergehenden Jahren durchgehend versichert gewesen sein, um eine Erstdiagnose der Erkrankung im Aufgreifjahr 2019 bzw. einen diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraum darstellen zu können.

Zur Identifikation der Diagnose wird die International Classification of Diseases (ICD)-10-Codierung L28.1 herangezogen, die spezifisch für die Diagnose Prurigo nodularis ist. Da bei Patienten mit diesem Erkrankungsbild auch Mischformen der chronischen Prurigo mit Entwicklung von Knoten sowie Papeln oder Plaques auftreten können und diese unterschiedlichen Hautmanifestation im Verlauf der Erkrankung ineinander übergehen, einigte sich ein 2018 publizierter Europäischer Konsensus auf eine neue Definition und Terminologie der Erkrankung [3]. Gemäß des Expertenkonsensus soll der Begriff chronische Prurigo (CPG) fortan als Schirmbegriff eine Reihe unterschiedlicher Ausprägungen von Hautmanifestationen (nodulärer, papulärer, Plaque- und genabelter Typ) beschreiben. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Terminologie der Prurigo nicht einheitlich, was zu Unsicherheiten bezüglich der Codierung und somit zur Verwendung des ICD10-codes L28.2 geführt hat [36]. Formal kann nur der ICD10-code L28.1 eindeutig der Erkrankung Prurigo nodularis zugeordnet werden. Aufgrund der Unschärfe in der Terminologie und damit verbundener Unsicherheiten in der Codierung der Erkrankung (Verwendung von beiden Codes L28.1 und L28.2) kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass eine Beschränkung auf den ICD-10-Code L28.1 zu einer Unterschätzung der Prävalenz führt. Der Anteil an Patienten, die aufgrund von Mischformen mit L28.2 codiert wurden, jedoch auch die noduläre Form aufweisen, lässt sich nicht feststellen.

Somit liefert nur die Verwendung des ICD-10-Code L28.1 gesicherte Angaben über die Anzahl der Patienten, die an Prurigo nodularis leiden, und wird in der vorliegenden Analyse zur Bestimmung der Prävalenz und Herleitung der Zielpopulation verwendet.

Eine gesicherte Prurigo-nodularis-Diagnose auf Basis der ICD-10-Codierung L28.1 im Rahmen dieser Analyse ist wie folgt definiert:

- stationäre Hauptdiagnose L28.1

ODER

- mindestens 2 ambulante L28.1- Diagnosen (M2Q)

ODER

- ambulante L28.1- Diagnose plus stationäre Nebendiagnose (M2Q)

ODER

- mindestens 2 stationäre Nebendiagnosen (M2Q)

Da es sich bei Prurigo nodularis um eine chronische Erkrankung handelt, wurde das etablierte M2Q-Kriterium angewendet, d.h. die Patienten mussten zweimal in unterschiedlichen Quartalen eine PN-Diagnose gestellt bekommen haben.

Eine stationäre Hauptdiagnose gilt als ausreichend sicher, sodass hier eine einzige Diagnosestellung genügt. Stationäre Nebendiagnosen wurden wie ambulante Diagnosen behandelt (M2Q).

Aus den oben genannten Angaben lässt sich die Prävalenz der PN ableiten. Zur Bestimmung der Inzidenz der PN durften die Patienten darüber hinaus in dem Vorbeobachtungszeitraum von fünf Jahren keine L28.1-Diagnose gehabt haben. Die so ermittelten Häufigkeiten wurden anschließend auf die GKV-Versicherten sowie auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands hochgerechnet, um die Prävalenz und Inzidenzrate der PN zu ermitteln. Dabei erfolgte die Hochrechnung auf die GKV-Versicherten auf Basis der Statistik über Versicherte der GKV (KM 6-Statistik) [42]. Für die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands wurden die Bevölkerungszahlen der GENESIS-Online-Datenbank des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt [43]. Sofern die Altersgruppen der öffentlichen Statistik nicht deckungsgleich zu der betrachteten Altersgruppe in der Analyse waren, erfolgte eine Schätzung unter Annahme der Gleichverteilung innerhalb der Altersgruppe. So wurde für das Aufgreifen der Anzahl der Versicherten im Alter von 18-19 Jahren aus der KM 6-Statistik die Angabe für die Altersgruppe der 15-19-Jährigen mit dem Faktor 2/5 multipliziert. Unsicherheiten bei diesen Berechnungen wurden unter Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls berücksichtigt. Durch den generellen Rückgang der Arztbesuche aufgrund der pandemischen Lage im Jahr 2020 stellen die Daten für das Jahr 2019 die letzte verlässliche Datengrundlage dar und werden daher für die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz herangezogen.

Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz der Prurigo nodularis (alle Schweregrade) bei Erwachsenen für das Jahr 2019 auf Basis der Kassendatenanalyse

	Anzahl Personen in Datenbank (vollversichert, ≥18 J)	Gesicherte Diagnose L28.1 ^b	Hochrechnung Deutschland Gesamtbevölkerung [95 %-KI] ^a	Hochrechnung Anteil der GKV-Versicherten [95 %-KI] ^a
Prävalenz	2.591.201	471	13.111 [11.945; 14.371]	11.696 [10.647; 12.833]
Inzidenz ^b	2.407.508	152	4.334 [3.667; 5.098]	3.866 [3.268; 4.558]
Quelle: Auswertung anhand der Datenbank des WIG2-Instituts [44]				
a: Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95 % Konfidenzintervalls.				
b: Für die Berechnung der Inzidenz mussten die Versicherten 5 Jahre vor 2019 beobachtbar und diagnosefrei sein.				

Von den 2.591.201 in die Analyse eingeflossenen Versicherten hatten 471 eine gesicherte L28.1-basierte Diagnose und damit laut der oben beschriebenen Methodik eine PN im Jahr 2019. Hochgerechnet auf die GKV-Versicherten entspricht dies 11.696 erwachsenen Patienten.

Bei einer Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands ergibt dies im Jahr 2019 13.111 Patienten mit PN. Bezogen auf die insgesamt 69.488.809 Erwachsenen zum Stichtag vom 31.12.2019 lässt sich eine **Prävalenz von 0,019 %** (95 %-KI: 0,017 % bis 0,021 %) ableiten.

In die Bestimmung der Inzidenz der PN flossen insgesamt 2.407.508 Versicherte ein. 152 Versicherte wiesen im Jahr 2019 erstmalig eine L28.1-Diagnose auf. Sie waren die vorangegangenen 5 Jahre versichert und PN-diagnosefrei. Hochgerechnet auf die GKV-Versicherten entspricht dies 3.866 erwachsenen PN-Patienten. Für die Gesamtbevölkerung in Deutschland ergeben sich 4.334 erwachsene PN-Patienten. Bezogen auf die insgesamt 69.488.809 Erwachsenen zum Stichtag vom 31.12.2019 lässt sich eine **Inzidenz von 0,006 %** (95 %-KI: 0,005 % bis 0,007 %) ableiten.

Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz unterliegen gewissen Unsicherheiten. Dazu gehört der zeitlich begrenzte Beobachtungszeitraum der Kassendatenanalyse. Da die mediane Erkrankungsdauer der PN in der prävalenten Population bei 6 Jahren liegt [8], kann die Krankengeschichte möglicherweise nicht vollständig berücksichtigt werden. Die Unsicherheiten der berechneten epidemiologischen Kennzahlen auf Basis der Kassendatenanalyse werden durch die Angabe von 95 %-Konfidenzintervallen quantifiziert.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Betrachtet man die Prävalenz der PN für die Jahre 2012 – 2020 basierend auf der oben beschriebenen Methodik, zeigt sich eine leichte Zunahme der Prävalenz bis zum Jahr 2019 (siehe Tabelle 3-4). Dies könnte möglicherweise auf eine vermehrte Diagnosestellung der Erkrankung zurückzuführen sein. Mit Zulassung von Dupilumab als erstes zugelassenes Systemtherapeutikum im Anwendungsgebiet ist mit einer Fortführung dieser Entwicklung zu rechnen.

Für das Jahr 2020 ist eine leichte Abnahme der Prävalenz zu verzeichnen. Dies ist durch den generellen Rückgang der Arztbesuche aufgrund der pandemischen Lage zu erklären und stellt somit keinen verlässlichen Wert dar. Aus diesem Grund werden, wie auch für die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz, nur die Jahre 2012 – 2019 für die Prognose der Entwicklung der Inzidenz herangezogen.

Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz der PN von 2012 bis 2020 basierend auf der Kassendatenanalyse

Jahr	Erwachsene Gesamtbevölkerung	Patientenzahl Gesamtbevölkerung	Prävalenz
2012	67.432.859	7.906	0,0117 %
2013	67.691.934	8.797	0,0130 %
2014	68.085.517	10.094	0,0148 %
2015	68.850.007	10.386	0,0151 %
2016	69.051.391	10.613	0,0154 %
2017	69.254.205	11.766	0,0170 %
2018	69.421.785	12.312	0,0177 %
2019	69.488.809	13.111	0,0189 %
2020	69.411.087	12.901	0,0186 %
Quelle: Auswertung anhand der Datenbank des WIG2-Instituts [44]			

Um die Entwicklung der Prävalenz für die nächsten 5 Jahre zu prognostizieren, wurde aus den Prävalenzen der Jahre 2012 bis 2019 mit der folgenden Formel eine jährliche Steigerungsrate berechnet:

$$\text{Steigerungsrate} = \frac{\text{Fallzahl} - \text{Fallzahl vorheriges Jahr}}{\text{Fallzahl} * \text{Beobachtungszeitraum in Jahren}} * 100$$

Aus dieser Formel ergibt sich eine mittlere Steigerungsrate für die Jahre 2012 – 2019 von **7,1 %**. Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate wird die Prävalenz

anschließend für die nächsten fünf Jahre linear fortgeschrieben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Prognostizierte Änderung der Prävalenz der PN für die nächsten 5 Jahre

Jahr	Patientenzahl Gesamtbevölkerung	Prävalenz
2019	13.111	0,0189 %
[...]	[...]	[...]
2023	17.265	0,0248 %
2024	18.495	0,0266 %
2025	19.813	0,0285 %
2026	21.224	0,0305 %
2027	22.736	0,0327 %
Quelle: Auswertung anhand der Datenbank des WIG2-Instituts [44]		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	3.934 – 5.403	3.500 – 4.826
Quelle: Auswertung anhand der Datenbank des WIG2-Instituts [44] a: Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95 % Konfidenzintervalls.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Dupilumab (Dupixent[®]) ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Die Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab in dem hier relevanten Anwendungsgebiet basiert auf erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre bezogen auf den 01.01.2019), die im Beobachtungszeitraum durchgängig versichert waren.

Die Herleitung der für dieses Dossier relevanten Zielpopulation von Dupilumab beruht auf zwei aufeinanderfolgenden Schritten, die im Folgenden detailliert erläutert werden.

Die in den jeweiligen Analyseschritten ermittelten absoluten Häufigkeiten wurden für jeden Analyseschritt auf die GKV-Versicherten sowie auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands hochgerechnet. Dabei erfolgte die Hochrechnung auf die GKV-Versicherten auf Basis der Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten in den entsprechenden Altersgruppen aus der Statistik über Versicherte der GKV (KM 6-Statistik) des entsprechenden Jahres [42]. Für die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands wurden die Bevölkerungszahlen der GENESIS-Online-Datenbank des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt [43]. Sofern die Altersgruppen der öffentlichen Statistik nicht deckungsgleich zu der betrachteten Altersgruppe in der Analyse waren, erfolgte eine Schätzung unter Annahme der Gleichverteilung innerhalb der Altersgruppe. So wurde für das Aufgreifen der Anzahl der Versicherten im Alter von 18-19 Jahren aus der KM 6-Statistik die Angabe für die Altersgruppe der 15-19-Jährigen mit dem Faktor 2/5 multipliziert. Unsicherheiten bei diesen Berechnungen wurden unter Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls berücksichtigt.

Schritt 1: Patienten mit einer diagnostizierten Prurigo nodularis

Im ersten Schritt wurde die Anzahl der Patienten mit einer PN bestimmt. Diese Analyse entspricht prinzipiell der Bestimmung der Prävalenz der PN in Abschnitt 3.2.3. Die Versicherten mussten hierfür im Jahr 2019 mindestens 18 Jahre alt und, abweichend von den Kriterien für die Bestimmung der Prävalenz, in den Jahren 2017–2019 durchgehend versichert gewesen sein. Dieses Kriterium war für die in Schritt 2 erfolgende Bestimmung des Schweregrads erforderlich und bedingt die minimale Abweichung der ermittelten Patientenzahl im Vergleich zu Abschnitt 3.2.3.

Unter diesen Versicherten wurde der Anteil der Patienten mit gesicherter Prurigo-nodularis-Diagnose nach L28.1 bestimmt. Im Rahmen dieser Analyse gelten für die gesicherte Diagnose einer PN dieselben Kriterien, die in Abschnitt 3.2.3 für die Herleitung der Prävalenz verwendet und erläutert wurden.

Für die GKV-Versicherten ergeben sich nach Hochrechnung 11.754 (95 %-KI 10.697 bis 12.902) erwachsene Patienten mit einer diagnostizierten Prurigo nodularis, für die Gesamtbevölkerung Deutschlands 13.178 (95 %-KI 12.001 bis 14.450) erwachsene Patienten.

Schritt 2: Patienten mit einer diagnostizierten *mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.*

Gemäß dem Anwendungsgebiet von Dupilumab müssen die Patienten eine Prurigo nodularis der Schweregrade mittelschwer oder schwer aufweisen und zudem für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Um den Anteil der Patienten, die diese Kriterien erfüllen, zu bestimmen, wurden folgende fünf Behandlungsmuster für die betroffenen Patienten identifiziert:

Behandlungsmuster 1: Hospitalisierung im Jahr 2019 mit einer Hauptdiagnose L28.1

Behandlungsmuster 2: Systemische Therapie im Jahr 2019

Als systemische Therapie wurden folgende Optionen, die gemäß Leitlinie unter Umständen für die Behandlung von PN genutzt werden können, betrachtet:

- Ciclosporin
- Methotrexat
- Gabapentin
- Pregabalin
- Naltrexon
- Naloxon
- Aprepitant

- nicht sedierende Antihistaminika
- Phototherapie
- orale/systemische Kortikosteroide

Behandlungsmuster 3: Arbeitsunfähigkeit aufgrund von L28.1 im Jahr 2019

Behandlungsmuster 4: mind. eine Verordnung TCS und/oder TCI im Jahr 2019 UND Hospitalisierung im Jahr 2017 und/oder 2018 mit HD L28.1

Behandlungsmuster 5: mind. eine Verordnung TCS und/oder TCI im Jahr 2019 UND systemische Therapie im Jahr 2017 und/oder 2018

Alle Verordnungen benötigen hierbei eine Diagnose von L28.1 im gleichen Quartal und müssen über die pseudonymisierte Facharzttnummer und/oder Praxisnummer mit der Diagnose L28.1 assoziiert sein.

Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die mindestens eines dieser Behandlungsmuster aufweisen, an einer mittelschweren bis schweren PN leiden und für die Behandlung mit einer systemischen Therapie in Betracht kommen. Die Anzahl der Patienten, welche die genannten Behandlungsmuster aufweisen, sowie die darauf basierenden Hochrechnungen für die Gesamtbevölkerung und die GKV-Population sind in Tabelle 3-7 dargestellt. Für die Zielpopulation wird hierbei die überschneidungsfreie Summe der fünf Behandlungsmuster betrachtet.

Tabelle 3-7: Anzahl der Personen in der Datenbank, welche die Behandlungsmuster 1-5 aufweisen.

	Anzahl in Datenbank	Hochrechnung GKV	Hochrechnung Gesamtbevölkerung
A: Anzahl Personen (durchgängig versichert 2017 – 2019; Alter ≥ 18 Jahre in 2019)	2.510.898	61.414.285	69.488.809
B: Anzahl Personen A mit stat. HD L28.1 oder 2 ambulanten ICD L28.1 (M2Q) oder amb. ICD L28.1 plus stat. ND (M2Q) oder 2 stat. ND (M2Q) in 2019	467	11.754	13.178
Behandlungsmuster 1: Hospitalisierung im Jahr 2019 mit HD L28.1	44	1.059	1.206
Behandlungsmuster 2: Systemische Therapie im Jahr 2019	121	3.006	3.384
<i>Ciclosporin</i>	5	115	133
<i>Methotrexat</i>	< 5	NA	NA
<i>Gabapentin</i>	14	324	371
<i>Pregabalin</i>	10	255	286
<i>Naltrexon</i>	0	0	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<i>Naloxon</i>	0	0	0
<i>Aprepitant</i>	0	0	0
<i>Nicht sedierende Antihistaminika</i>	49	1.248	1.392
<i>Phototherapie</i>	43	999	1.153
<i>orale/systemische Kortikosteroide</i>	31	788	882
Behandlungsmuster 3: Arbeitsunfähigkeit aufgrund von L28.1 im Jahr 2019	7	156	179
Behandlungsmuster 4: a) mind. 1 Verordnung TCS und/oder TCI im Jahr 2019 UND b) Hospitalisierung im Jahr 2017 u/o 2018 mit HD L28.1	13	334	372
<i>4 a) mind. 1 Verordnung TCS und/oder TCI im Jahr 2019</i>	210	5.327	5.962
<i>Mind. 1 Verordnung TCS im Jahr 2019</i>	207	5.254	5.880
<i>TCS Klasse I</i>	8	230	249
<i>TCS Klasse II</i>	23	590	658
<i>TCS Klasse III</i>	164	4.143	4.641
<i>TCS Klasse IV</i>	53	1.317	1.482
<i>Mind. 1 Verordnung TCI im Jahr 2019</i>	10	239	269
Behandlungsmuster 5: a) mind. 1 Verordnung TCS und/oder TCI im Jahr 2019 UND b) Systemische Therapie* im Jahr 2017 u/o 2018	54	1391	1549
Überscheidungsfreie Summe der Behandlungsmuster	164	4117	4620
Quelle: Auswertung anhand der Datenbank des WIG2-Instituts [44] HD: Hauptdiagnose; M2Q: mindestens 2 Quartale; NA: Nicht auswertbar; ND: Nebendiagnose; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Kortikosteroide * Systemische Therapien = Ciclosporin, Methotrexat, Gabapentin, Pregabalin, Naltrexon, Naloxon, Aprepitant, nicht sedierende Antihistaminika, Phototherapie oder orale/systemische Kortikosteroide			

Im Folgenden wird in Tabelle 3-8 die Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Dupilumab auf Basis der oben erläuterten Schritte hergeleitet.

Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis auf Basis der Kassendatenanalyse

Schritt	Bezeichnung	Anzahl in Datenbank	Hochrechnung GKV-Versicherte ^a	Hochrechnung Gesamtbevölkerung ^a
1	Prurigo nodularis	467	11.754 [10.697 – 12.902]	13.178 [12.001 – 14.450]
2	Mittelschwere bis schwere PN bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	164	4.117 [3.500 – 4.826]	4.620 [3.934 – 5.403]

Quelle: Auswertung anhand der Datenbank des WIG2-Instituts [44]
a: Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95 % Konfidenzintervalls.

Die Zielpopulation der Patienten mit einer diagnostizierten mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, umfasste 2019 innerhalb der GKV-Versicherten **4.117 erwachsene Patienten** mit einer Spanne von 3.500 bis 4.826. Für die Gesamtbevölkerung Deutschlands ergeben sich 4.620 erwachsene Patienten mit einer Spanne von 3.934 bis 5.403 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^a
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Erheblich	3.500 – 4.826

Quelle: Auswertung anhand der Datenbank des WIG2-Instituts [44]
a: Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95 % Konfidenzintervalls.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientenpopulation, für die auf Basis der in Modul 4 dargestellten Evidenz ein therapeutisch bedeutsamer erheblicher Zusatznutzen für die Anwendung von Dupilumab beansprucht wird (Tabelle 3-9), entspricht in vollem Umfang der in Abschnitt 3.2.4 abgeleiteten Zielpopulation (siehe Tabelle 3-6). Die Herleitung dieser Patientenpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Zudem wurden internationale und national anerkannte Leitlinien herangezogen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Prurigo nodularis in Deutschland wurde zunächst eine orientierende bibliographische Recherche in Medline via PubMed durchgeführt.

Die Suche wurde am 07.10.2022 mit den folgenden Suchbegriffen durchgeführt und ergab 159 Treffer:

(prevalence OR incidence OR Prävalenz OR Inzidenz OR epidemiolog) AND ("Prurigo"[Mesh] OR Prurigo nodularis)*

Die Auswahl der Publikationen erfolgte auf Basis des Titels und der Abstracts.

Zum Zweck einer ausreichend sicheren Abschätzung der Prävalenz von PN auf Basis der aktuell verfügbaren Daten, welche auch eine Betrachtung des Schweregrades erlaubt, wurde eine Analyse von Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) der GKV beauftragt [44], deren Methodik in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben wird.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils an GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in Deutschland sowie Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. (2022): AWMF: S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0481_S2k_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus_2022-09.pdf.
2. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. (2020): IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*; 5(4):e42.
3. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. (2018): European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(7):1059-65.
4. Zeidler C, Pereira MP, Dugas M, Augustin M, Storck M, Weyer-Elberich V, et al. (2021): The burden in chronic prurigo: patients with chronic prurigo suffer more than patients with chronic pruritus on non-lesional skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 35(3):738-43.
5. Zeidler C, Ständer S (2016): The pathogenesis of Prurigo nodularis--'Super-Itch' in exploration. *Eur J Pain*; 20(1):37-40.
6. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S (2013): Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27(5):550-7.
7. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, et al. (2018): Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on

- Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial. *J Am Acad Dermatol*; 79(3):457-63.e5.
8. Pereira MP, Hoffmann V, Weisshaar E, Wallengren J, Halvorsen JA, Garcovich S, et al. (2020): Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(10):2373-83.
 9. Jørgensen KM, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP (2017): Anxiety, depression and suicide in patients with prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 31(2):e106-e7.
 10. Todberg T, Zachariae C, Skov L (2020): Treatment and Burden of Disease in a Cohort of Patients with Prurigo Nodularis: A Survey-based Study. *Acta Derm Venereol*; 100(8):adv00119.
 11. Schut C, Dalgard FJ, Halvorsen JA, Gieler U, Lien L, Aragonés LT, et al. (2019): Occurrence, Chronicity and Intensity of Itch in a Clinical Consecutive Sample of Patients with Skin Diseases: A Multi-centre Study in 13 European Countries. *Acta Derm Venereol*; 99(2):146-51.
 12. Gwillim EC, Nattkemper L, Yosipovitch G (2021): Impact of Itch on Sleep Disturbance in Patients with Prurigo Nodularis. *Acta Derm Venereol*; 101(3):adv00424.
 13. Gwillim EC, Janmohamed SR, Yousaf M, Patel KR, Silverberg JI (2020): The impact of prurigo nodularis on sleep disturbance and related impact: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(12):e815-e7.
 14. Janmohamed SR, Gwillim EC, Yousaf M, Patel KR, Silverberg JI (2021): The impact of prurigo nodularis on quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*; 313(8):669-77.
 15. Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG (2020): Real-World Prevalence of Prurigo Nodularis and Burden of Associated Diseases. *J Invest Dermatol*; 140(2):480-3.e4.
 16. Tanaka M, Aiba S, Matsumura N, Aoyama H, Tagami H (1995): Prurigo nodularis consists of two distinct forms: early-onset atopic and late-onset non-atopic. *Dermatology*; 190(4):269-76.
 17. Elmariah S, Kim B, Berger T, Chisolm S, Kwatra SG, Mollanazar N, et al. (2021): Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol*; 84(3):747-60.
 18. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG (2020): Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*; 83(6):1567-75.
 19. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. (2017): Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*; 171(1):217-28.e13.
 20. Williams KA, Roh YS, Brown I, Sutaria N, Bakhshi P, Choi J, et al. (2021): Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of prurigo nodularis. *Expert Rev Clin Pharmacol*; 14(1):67-77.
 21. Zeidler C, Yosipovitch G, Ständer S (2018): Prurigo Nodularis and Its Management. *Dermatol Clin*; 36(3):189-97.
 22. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S (2018): Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta Derm Venereol*; 98(2):173-9.
 23. Ständer S, Ketz M, Kossack N, Akumo D, Pignot M, Gabriel S, et al. (2020): Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. *Acta Derm Venereol*; 100(18):adv00309.

24. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, Weishaupt C, Heuft G, Luger TA, et al. (2009): Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol*; 89(1):45-51.
25. Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S (2020): Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol*; 82(2):460-8.
26. Boozalis E, Tang O, Patel S, Semenov YR, Pereira MP, Stander S, et al. (2018): Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients *J Am Acad Dermatol*; 79(4):714-9.e3.
27. Whang KA, Khanna R, Thomas J, Aguh C, Kwatra SG (2019): Racial and Gender Differences in the Presentation of Pruritus. *Medicines (Basel)*; 6(4)
28. Zeidler C, Pereira MP, Augustin M, Spellman M, Ständer S (2021): Investigator's Global Assessment of Chronic Prurigo: A New Instrument for Use in Clinical Trials. *Acta Derm Venereol*; 101(2):adv00401.
29. Kowalski EH, Kneiber D, Valdebran M, Patel U, Amber KT (2019): Treatment-resistant prurigo nodularis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*; 12:163-72.
30. Gründel S, Pereira MP, Storck M, Osada N, Schneider G, Ständer S, et al. (2020): Analysis of 325 Patients with Chronic Nodular Prurigo: Clinics, Burden of Disease and Course of Treatment. *Acta Derm Venereol*; 100(16):adv00269.
31. Dermapharm AG (1998): Soderm Salbe; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 03.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Dermapharm AG (2004): Hydrocutan® Creme 1 %; Fachinformation. Stand: November 2018 [Zugriff: 03.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Pereira MP, Zeidler C, Wallengren J, Halvorsen JA, Weisshaar E, Garcovich S, et al. (2021): Chronic Nodular Prurigo: A European Cross-sectional Study of Patient Perspectives on Therapeutic Goals and Satisfaction. *Acta Derm Venereol*; 101(2):adv00403.
34. European Medicines Agency (EMA) (2023): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0063-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
35. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 23.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
36. Augustin M, Garbe C, Hagenström K, Petersen J, Pereira MP, Ständer S (2021): Prevalence, incidence and presence of comorbidities in patients with prurigo and pruritus in Germany: A population-based claims data analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 35(11):2270-6.
37. Morgan CL, Thomas M, Ständer S, Jabbar-Lopez ZK, Piketty C, Gabriel S, et al. (2022): Epidemiology of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis. *British Journal of Dermatology*; 187(2):188-95.
38. Ryczek A, Reich A (2020): Prevalence of Prurigo Nodularis in Poland. *Acta Derm Venereol*; 100(10):adv00155.
39. Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG (2020): Real-World Prevalence of Prurigo Nodularis and Burden of Associated Diseases. *The Journal of investigative dermatology*; 140(2):480-3.e4.

40. Ständer S, Augustin M, Berger T, Elmariah S, Korman NJ, Weisshaar E, et al. (2021): Prevalence of prurigo nodularis in the United States of America: A retrospective database analysis. *JAAD International*; 2:28-30.
41. Wongvibulsin S, Sutaria N, Williams KA, Huang AH, Choi J, Roh YS, et al. (2021): A Nationwide Study of Prurigo Nodularis: Disease Burden and Healthcare Utilization in the United States. *J Invest Dermatol*; 141(10):2530-3.e1.
42. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2019): Mitglieder und Versicherte – Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres)-2019. [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
43. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2022): Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Altersgruppen. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2021 in Prozent - Stand Juni 2022. [Zugriff: 14.01.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>.
44. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2022): Epidemiologische Untersuchung im Anwendungsgebiet Prurigo nodularis (PN).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	1-mal alle 2 Wochen, subkutan	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Topische Kortikosteroide (TCS)				
TCS Klasse I Hydrocortison (bspw. HydroGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	2-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	1-2-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	1-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	
TCS Klasse IV Clobetasol (bspw. Karison®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	1-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	
TCS: Topische Kortikosteroide				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vorbemerkung

Für den Fall, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Substanzklasse vorgegeben ist, wird aus dieser Klasse beispielhaft der verordnungstärkste Wirkstoff (gemessen in DDD) in Tabelle 3-10 aufgeführt. Die Verordnungsstärken wurden dem Arzneiverordnungs-Report von 2021 [1] entnommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab (Dupixent®)

Basierend auf den Angaben der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Dupilumab als subkutane Injektion 1-mal alle 2 Wochen [2].

Aus der Fachinformation ergeben sich keine prinzipiellen Einschränkungen bezüglich der Anwendungsdauer, daher wird eine kontinuierlich fortgesetzte Behandlung mit Dupilumab angenommen [2]. Hochgerechnet auf 1 Jahr ergeben sich für Erwachsene folglich 26 Behandlungen und 26 Behandlungstage (= 26 Behandlungen × 1 Behandlungstag). Analog zum vorherigen Dossier D-804 zu Dupilumab wird die Anzahl der Behandlungen ohne Nachkommastelle angegeben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Evidenzlage für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis ist limitiert. Im Beratungsgespräch beim G-BA gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 12. Mai 2022 unter der Vorgangsnummer 2022-B-043 wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik benannt. In der Indikation gibt es bislang keine spezifisch zugelassenen Systemtherapien. Lediglich topische Kortikosteroide können gemäß ihrer Zulassung zur Behandlung juckender, entzündlicher Hauterkrankungen angewendet werden [3, 4] und stellen somit als einzige Therapie keine off-label Behandlung für PN dar. Aufgrund der fehlenden Zulassungen für weitere vom G-BA als mögliche Optionen für Therapieversuche benannten Therapien, werden keine Angaben zum Behandlungsmodus für ebendiese gemacht. Dieses Vorgehen wurde bereits in früheren Verfahren von IQWiG und G-BA als sachgerecht betrachtet [5-7]. Dementsprechend werden im Folgenden lediglich die Kosten der topischen Kortikosteroide der Klasse I-IV weiter aufgeschlüsselt.

Die in diesem Abschnitt dargestellten topischen Kortikosteroide werden in Abhängigkeit von der Ausprägung und der Lokalisation der Erkrankung sowie dem Auftreten von Schüben angewendet. Folglich werden sowohl die Behandlungsdauer als auch der Verbrauch der Topika

Hydrocortison, Triamcinolon, Mometason und Clobetasol als patientenindividuell unterschiedlich gekennzeichnet.¹

Topische Kortikosteroide (TCS)

Die externe Applikation des topischen Kortikosteroides Hydrocortison erfolgt gemäß Fachinformation 2-mal täglich, von Triamcinolon 1 bis 2-mal täglich sowie von Mometason und Clobetasol 1-mal täglich in Form einer dünnen Schicht auf die erkrankten Hautstellen [3, 4]. Die Gabe von Clobetasol ist kurzfristig im Rahmen einer Notfalltherapie möglich. Da aber sowohl die Behandlungsflächen als auch die Anzahl der Behandlungen patientenindividuell sind, müssen auch die Behandlungstage pro Patient pro Jahr als patientenindividuell unterschiedlich angenommen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	1-mal alle 2 Wochen, subkutan	26

¹ Analog zu den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab Verfahren (D-328) [8],(D-483) [9] und (D-621) [10]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Topische Kortikosteroide (TCS)			
TCS Klasse I Hydrocortison (bspw. HydroGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	2-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	1-2-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	1-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS Klasse IV Clobetasol (bspw. Karison®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	1-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS: Topische Kortikosteroide			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26	300 mg	7.800 mg (\cong 26 Fertigspritzen /- pens à 300 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Topische Kortikosteroide (TCS)				
TCS Klasse I Hydrocortison (bspw. HydroGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Patientenindividuell unterschiedlich		
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Patientenindividuell unterschiedlich		
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Patientenindividuell unterschiedlich		
TCS Klasse IV Clobetasol (bspw. Karison®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Patientenindividuell unterschiedlich		
TCS: Topische Kortikosteroide				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Vorbemerkung

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben aus den Fachinformationen der aufgeführten Arzneimittel [2-4] und der in Tabelle 3-11 dargestellten Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab (Dupixent®)

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Dupilumab 300 mg alle zwei Wochen (Q2W) [2]. Die Anfangsdosis von 600 mg wird hier nicht berücksichtigt, da sie nur einmalig zu Behandlungsbeginn verabreicht wird. Die Dupilumab-Injektion kann als Fertigspritze oder Fertigpen verabreicht werden. Der Verbrauch pro Gabe beträgt 300 mg. Dies führt pro Patient zu einem Jahresverbrauch von 7.800 mg (26 Injektionen × 300 mg).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Topische Kortikosteroide (TCS)

Die topischen Kortikosteroide werden in der Regel als Salbe oder Creme verabreicht (weitere Darreichungsformen verfügbar) [3, 4, 11, 12]. Aufgrund dessen werden im Folgenden beispielhaft die Darreichungsformen Salbe beziehungsweise Creme dargestellt. Da die Behandlungsdauer patientenindividuell ist, variiert auch die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Darüber hinaus ist die Größe der erkrankten Hautfläche patientenindividuell, was einen unterschiedlich großen Verbrauch pro Gabe zur Folge hat. Beides führt dazu, dass der Jahresverbrauch pro Patient als patientenindividuell unterschiedlich angegeben wird.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dupilumab (Dupixent®)	PZN: 14350181 Dupixent®, [2 ml = 300 mg] 150 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen 6 Stk. (N3) AVP: 4.337,25 €	3.916,26 € [2,00 € ^a ; 418,99 € ^b]
	PZN: 12727291 Dupixent®, [2 ml = 300 mg] 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Stk. (N3) AVP: 4.337,25 €	3.916,26 € [2,00 € ^a ; 418,99 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Topische Kortikosteroide (TCS)		
TCS Klasse I Hydrocortison (bspw. HydroGalen®)	PZN: 8604418 HydroGalen® 1 % Salbe 100 g (N3) AVP: 20,12 €	17,42 € [2,00 € ^a ; 0,70 € ^c]
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	PZN: 6880462 TriamGalen® 0,1 % Salbe 100 g (N3) FB: 26,98 €	23,74 € [2,00 € ^a ; 1,24 € ^c]
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	PZN: 6101713 MomeGalen® 1 mg/g Salbe 100 g (N3) FB: 25,28 €	23,28 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^c]
TCS Klasse IV Clobetasol (bspw. Karison®)	PZN: 6978089 Karison® 0,5 mg Creme 50 g (N3) FB: 19,24 €	16,61 € [2,00 € ^a ; 0,63 € ^c]
a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V b: Temporärer Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V c: Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V TCS: Topische Kortikosteroide		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-13 bildet die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie ab. Sofern zutreffend, werden

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V,
- Temporärer Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V,
- Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V und
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

von dem Apothekenverkaufspreis (AVP) subtrahiert. Der Generikaabschlag für Festbetragsarzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V wird nur dann abgezogen, wenn dieser in der Lauer-Taxe aufgeführt ist. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird jeweils die Packung verwendet, welche den minimalen und den maximalen Jahresverbrauch am kostengünstigsten abbildet. In Tabelle 3-13 werden nur verkehrsfähige Packungen aufgeführt, die sich im Vertrieb befinden und die nach der Packungsgrößenverordnung erstattungsfähig sind. (Re-)Importe werden nicht berücksichtigt. Dupilumab ist in den Darreichungsformen Fertigspritze und Fertipen verfügbar. Bei Erwachsenen ist Dupilumab als Fertigspritze und Fertipen zugelassen. Es werden daher die Kosten der Fertigspritze und des Fertipens in der Wirkstärke von 300 mg dargestellt. Die Preise und Rabatte der aufgeführten Arzneimittel wurden am 01.02.2023 aus der Lauer-Taxe abgerufen. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers lagen keine Änderungen der Abgabepreise der pharmazeutischen Unternehmer und damit verbundene Änderungen des AVP vor. Ebenfalls lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers keine Änderungen der Festbeträge vor.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne) ^a	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent [®])	Dupixent [®] , 300 mg, 6 Fertigspritzen	3.916,26 €	4, $\bar{3}$ (\cong 26 Fertigspritzen)	16.970,46 €
	Dupixent [®] , 300 mg, 6 Fertigpens	3.916,26 €	4, $\bar{3}$ (\cong 26 Fertigpens)	16.970,46 €
Arzneimittelkosten Dupilumab				16.970,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Topische Kortikosteroide (TCS)				
TCS Klasse I Hydrocortison (bspw. HydroGalen [®])	HydroGalen [®] 1 % Salbe 100 g	17,42 €	Patientenindividuell unterschiedlich	
	Arzneimittelkosten Hydrocortison		Patientenindividuell unterschiedlich	
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen [®])	TriamGalen [®] 0,1 % Salbe 100 g	23,74 €	Patientenindividuell unterschiedlich	
	Arzneimittelkosten Triamcinolon		Patientenindividuell unterschiedlich	
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen [®])	MomeGalen [®] 1 mg/g Salbe 100 g	23,28 €	Patientenindividuell unterschiedlich	
	Arzneimittelkosten Mometason		Patientenindividuell unterschiedlich	
TCS Klasse IV Clobetasol (bspw. Karison [®])	Karison [®] 0,5 mg Creme 50 g	16,61 €	Patientenindividuell unterschiedlich	
	Arzneimittelkosten Clobetasol		Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Berechnung erfolgte mit der ungerundeten Packungszahl. TCS: Topische Kortikosteroide				

Zur Berechnung der in Tabelle 3-14 aufgeführten Arzneimittelkosten wurde zuerst mit Hilfe des Jahresverbrauchs die jeweils notwendige Anzahl an Packungen ermittelt. Im Fall von Langzeittherapien (Dupilumab) wurde für die Berechnung die ungerundete Anzahl an Packungen verwendet. Aus der Anzahl der pro Jahr benötigten Packungen und der Kosten pro Packung abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnet. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist wie in Abschnitt 3.3.1 ausgeführt patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Topische Kortikosteroide (TCS)				
TCS Klasse I Hydrocortison (bspw. HydroGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Keine	Keine	Keine
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Keine	Keine	Keine
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Keine	Keine	Keine
TCS Klasse IV Clobetasol (bspw. Karison®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Keine	Keine	Keine
TCS: Topische Kortikosteroide				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen auf solche, die in Fach- und Gebrauchsinformation genannt sind. Hierbei sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, welche mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie durch Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab (Dupixent®)

Gemäß der Fachinformationen von Dupixent® [2] sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Gabe von Dupilumab erforderlich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Topische Kortikosteroide (TCS)

Den Fachinformationen von HydroGalen® [4], TriamGalen® [12], MomeGalen® [3] und Karison® [11] ist zu entnehmen, dass keine zusätzlichen GKV-Leistungen bei der Gabe von Hydrocortison, Triamcinolon, Mometason oder Clobetasol anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie in Tabelle 3-15 dargestellt, fallen weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Folglich sind keine weiteren Angaben in Tabelle 3-17 zu machen.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und

Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Topische Kortikosteroide (TCS)			
TCS Klasse I Hydrocortison (bspw. HydroGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Keine	Keine
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Keine	Keine
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Keine	Keine
TCS Klasse IV Clobetasol (bspw. Karison®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Keine	Keine
TCS: Topische Kortikosteroide			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die

Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	16.970,46 €	-	-	16.970,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Topische Kortikosteroide (TCS)					
TCS Klasse I Hydrocortison (bspw. HydroGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Patientenindividuell unterschiedlich	-	-	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Patientenindividuell unterschiedlich	-	-	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Patienten-individuell unterschiedlich	-	-	Patienten-individuell unterschiedlich
TCS Klasse IV Clobetasol (bspw. Karison®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Patienten-individuell unterschiedlich	-	-	Patienten-individuell unterschiedlich

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zulassungserweiterung von Dupilumab betrifft die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Weitere Anwendungsgebiete von Dupilumab sind:

- Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- Schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- Schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut

und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel nur unzureichend kontrolliert ist

- Schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel nur unzureichend kontrolliert ist
- Schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann
- Eosinophile 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 Frage kommt

Bis zur Zulassungserweiterung von Dupilumab gab es keine zugelassenen Systemtherapien für die Prurigo nodularis. Aufgrund mangelnder systemischer Therapiealternativen ist davon auszugehen, dass Dupilumab eine zentrale Rolle im Versorgungsalltag dieser Patienten einnehmen wird.

Erkrankungen mit zugrunde liegender Typ-2-Inflammation treten häufig als Komorbiditäten auf. Es besteht demnach ein gewisser Anteil an Patienten mit PN, die eine entsprechende Komorbidität aufweisen. In der Literatur wird angegeben, dass der Anteil von Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) als Komorbidität bei ca. 11 % und mit Asthma bei ca. 16 % liegt [13]. Der Anteil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD bzw. schwerem Asthma kann nicht genau bestimmt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten, die aufgrund ihrer PN für eine Behandlung mit Dupilumab in Frage kommen, gleichzeitig eine Dupilumab-Therapie aufgrund einer Komorbidität erhalten könnten. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet PN ist folglich eher geringer.

Kontraindikation

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels [2]. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis bei Erwachsenen ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation.

Therapieabbrüche

Es existieren keine Daten zur Häufigkeit von Abbrüchen einer Dupilumab-Therapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis im Versorgungsalltag. Daher werden als Näherung die im Modul 4 für die Studien PRIME und PRIME2 beschriebenen Abbruchraten näher betrachtet. Bei der Studie PRIME wurde unter der Standarddosierung von 300 mg Dupilumab Q2W nach 24 Wochen eine Abbruchrate von 1,3 % und in der Studie

PRIME2 eine Abbruchrate von 2,6 % beobachtet. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Behandlung der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis bei Erwachsenen wird regelhaft ambulant durchgeführt. Der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich mit Dupilumab behandelt werden, wird als vernachlässigbar eingeschätzt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich nur ein geringerer Anteil für die Behandlung mit Dupilumab in Frage kommen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind mit Hilfe der Angaben der

jeweiligen Fachinformationen ermittelt worden. Die Angaben wurden am 01.02.2023 aktualisiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (2021): Arzneiverordnungs-Report 2021.
2. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 23.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
3. GALENpharma GmbH (2012): MomeGalen® 1 mg/g Salbe; Fachinformation. Stand: November 2015 [Zugriff: 27.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. GALENpharma GmbH (1997): HydroGalen® Salbe/Creme/Lotion/Lösung; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 27.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Cemiplimab (kutanes Plattenepithelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 27.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3188/2019-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cemiplimab-D-466.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, vorbehandelte Patienten, ≥ 3 Jahre). [Zugriff: 27.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7842/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-652_TrG.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin). [Zugriff: 27.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7817/2021-09-02_AM-RL-XII_Tucatinib_D-654_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. [Zugriff: 28.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) [Zugriff: 28.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre). [Zugriff: 28.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4909/2021-07-01_AM-RL-XII_Dupilumab_D-621_BAnz.pdf.
 11. Dermapharm AG (2003): Karison® Creme; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 12. GALENpharma GmbH (1993): TriamGalen® Salbe/Creme/Lotion; Fachinformation. Stand: November 2018 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 13. Boozalis E, Tang O, Patel S, Semenov YR, Pereira MP, Stander S, et al. (2018): Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients J Am Acad Dermatol; 79(4):714-9.e3.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Dupixent sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen. Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformationen von Dupixent® entnommen.

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.

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 Fertigen 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 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Kortikosteroide

Systemische, topische oder inhalative Kortikosteroide dürfen nach Einleitung der Therapie mit Dupilumab nicht abrupt abgesetzt werden. Eine Verringerung der Kortikosteroiddosis, sofern angemessen, sollte schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Eine solche Dosisreduktion kann mit systemischen Entzugssymptomen einhergehen und/oder Krankheiten demaskieren, die zuvor durch die systemische Kortikosteroidtherapie unterdrückt wurden.

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Kortikosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, berücksichtigt werden.

Überempfindlichkeit

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Es wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitsähnlicher Reaktion berichtet. Anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme traten innerhalb von Minuten bis zu sieben Tagen nach Injektion von Dupilumab auf.

Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

Bei erwachsenen Patienten, die im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Asthma mit Dupilumab behandelt wurden, wurden Fälle von eosinophiler Pneumonie sowie Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) im Einklang stehen, berichtet. Fälle von Vaskulitis, die mit einer EGPA im Einklang stehen, wurden im Rahmen des Entwicklungsprogramms für CRSwNP unter Dupilumab und Placebo bei erwachsenen Patienten mit komorbidem Asthma berichtet. Bei Patienten mit Eosinophilie sollten Ärzte besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplicationen und/oder Neuropathie achten. Patienten, die aufgrund ihrer Asthmaerkrankung behandelt werden, können mit schwerwiegender systemischer Eosinophilie und manchmal mit klinischen Merkmalen einer eosinophilen Pneumonie oder Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis im Einklang steht, vorstellig werden. Diese Erkrankungen werden häufig systemisch mit Kortikosteroiden behandelt und das Auftreten dieser Ereignisse kann in der Regel, aber nicht immer, mit der Reduzierung der oralen Kortikosteroidbehandlung in Zusammenhang gebracht werden.

Helminthose

Patienten mit einer bekannten Helminthose wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Dupilumab kann durch Hemmung der IL-4-/IL-13-Signalwege die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind zu behandeln, bevor die Dupilumab-Therapie eingeleitet wird. Wenn sich der Patient während der Dupilumab-Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die am pädiatrischen Entwicklungsprogramm für Asthma teilnahmen, wurden Fälle von Enterobiasis berichtet.

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Vorwiegend bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse unter Dupilumab berichtet. Einige Patienten berichteten von Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) im Zusammenhang mit einer Konjunktivitis oder Keratitis.

Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende oder sich verschlechternde Augensymptome ihrem Arzt mitzuteilen. Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, oder Anzeichen oder Symptome, die auf eine Keratitis hindeuten, sollten sich gegebenenfalls einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen.

Patienten mit komorbidem Asthma

Patienten, die mit Dupilumab behandelt werden und die gleichzeitig ein komorbidem Asthma haben, dürfen ihre Asthmabehandlung ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anpassen noch absetzen. Nach dem Absetzen von Dupilumab sind Patienten mit einem komorbidem Asthma sorgfältig zu überwachen.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht zeitgleich mit Dupilumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurden. Immunantworten auf Tdap- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht (siehe Abschnitt 4.5). Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 300-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dupilumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Dupilumab darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dupilumab in die Muttermilch übergeht oder ob es nach der Einnahme systemisch resorbiert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Dupilumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dupilumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Schwellung), Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Arthralgie, oraler Herpes und Eosinophilie. In seltenen Fällen wurde von Serumkrankheit, serumkrankheitsähnlicher Reaktion, anaphylaktischer Reaktion und ulzerativer Keratitis berichtet.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die in Tabelle 3-19 dargestellten Sicherheitsdaten zu Dupilumab stammen überwiegend von 12 randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP. Diese Studien, an denen während des kontrollierten Behandlungszeitraums 4 206 Patienten teilnahmen, die Dupilumab erhielten, und 2 326 Patienten, die Placebo erhielten, sind repräsentativ für das Gesamtsicherheitsprofil von Dupilumab.

In Tabelle 3-19 sind die in den klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen gemäß der MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden Kategorien aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-19: Liste der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Konjunktivitis* Oraler Herpes*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Selten	Angioödem# Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit Serumkrankheitsähnliche Reaktion
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich Selten	Konjunktivitis, allergisch* Keratitis*# Blepharitis*† Augenjucken*† Trockenes Auge*† Ulzerative Keratitis*†#
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Ausschlag im Gesicht#
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie#
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Schwellung)
<p>* Augenerkrankungen und oraler Herpes traten hauptsächlich in den Studien zu atopischer Dermatitis auf. † In den Studien zu atopischer Dermatitis traten Augenjucken, Blepharitis und trockenes Auge häufig auf, ulzerative Keratitis gelegentlich. # Aus Berichten nach Markteinführung.</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Nach Anwendung von Dupilumab wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitsähnlicher Reaktion berichtet.

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Konjunktivitis und Keratitis traten häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab im Vergleich zu Placebo in den Studien zu atopischer Dermatitis erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis oder Keratitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. In der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie zu atopischer Dermatitis (AD-1225) blieben über 3 Jahre die entsprechenden Raten an

Konjunktivitis und Keratitis zu denen im Dupilumab-Arm der placebokontrollierten Studien zu atopischer Dermatitis vergleichbar.

Bei Asthmapatienten war die Häufigkeit einer Konjunktivitis oder Keratitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Bei Patienten mit CRSwNP und Prurigo nodularis war die Häufigkeit einer Konjunktivitis unter Dupilumab höher als unter Placebo, jedoch geringer als bei Patienten mit atopischer Dermatitis. In den Entwicklungsprogrammen für CRSwNP und Prurigo nodularis wurden keine Fälle von Keratitis berichtet.

Eczema herpeticum

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupilumab-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei < 1 %. In der 52-wöchigen Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen mit Dupilumab + TCS wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupilumab + TCS behandelten Gruppe bei 0,2 % der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9 %. Diese Raten blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 3 Jahre konstant.

Eosinophilie

In den Anwendungsgebieten atopische Dermatitis, Asthma und CRSwNP kam es bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, im Schnitt zu einem größeren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der Baseline (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die Eosinophilenzahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück und erreichten in der unverblindeten Verlängerungsstudie zu Asthma (TRAVERSE) wieder die Ausgangswerte. Der mittlere Eosinophilenspiegel im Blut sank bis Woche 20 unter den Ausgangswert und wurde in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) bis zu 3 Jahre aufrechterhalten. Im Vergleich zu Placebo wurde bei Prurigo nodularis (Studien PRIME und PRIME2) kein Anstieg der mittleren Eosinophilenzahlen im Blut beobachtet.

Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie ($\geq 5\ 000$ Zellen/ μl) wurde bei < 2 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und < 0,5 % der Patienten unter Placebo berichtet (Studien SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 und SINUS-52, PRIME und PRIME2).

Infektionen

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwere Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 1,0 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,5 %. In der 52-wöchigen CHRONOS-Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 0,6 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,2 %. Die Raten an schwerwiegenden Infektionen blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 3 Jahre konstant.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu Asthma wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool wurde von schwerwiegenden Infektionen bei 1,0 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der 52-wöchigen QUEST-Studie wurde von schwerwiegenden Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei 1,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu CRSwNP wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der 52-wöchigen SINUS-52-Studie wurden schwerwiegende Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 1,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu Prurigo nodularis wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im Sicherheitsdatenpool wurden schwerwiegende Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 1,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

ADA-(*Anti-Drug-Antibody*-)Reaktionen waren im Allgemeinen nicht mit einer Auswirkung auf die Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit von Dupilumab assoziiert.

Etwa 5 % der Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma oder CRSwNP, die Dupilumab 300 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei erwachsenen Patienten mit Prurigo nodularis beobachtet, die über 24 Wochen 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen (Q2W) erhielten, bei Kindern (6 bis 11 Jahre) mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen (Q2W) oder 300 mg Dupilumab alle 4 Wochen (Q4W) erhielten, sowie bei Patienten (6 bis 11 Jahre) mit Asthma, die über 52 Wochen 100 mg Dupilumab Q2W oder 200 mg Dupilumab Q2W erhielten. Vergleichbare ADA-Reaktionen wurden bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis beobachtet, die mit Dupilumab bis zu 3 Jahre in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) behandelt wurden.

Etwa 16 % der Jugendlichen mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen 300 mg oder 200 mg Dupilumab Q2W erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 5 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 9 % der Patienten mit Asthma, die Dupilumab 200 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 4 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 4 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Unabhängig von Alter oder Population wurden ungefähr 2 bis 4 % der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und etwa 1 % wies neutralisierende Antikörper auf.

Weniger als 1 % der Patienten, die Dupilumab in einer zugelassenen Dosierung erhielten, zeigten eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war. Zudem traten bei einem Patienten eine Serumkrankheit und bei einem Patienten eine serumkrankheitsähnliche Reaktion auf (< 0,1 %), die mit hohen ADA-Titern assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Atopische Dermatitis

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 250 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD-1526) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Asthma

Insgesamt 107 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma wurden in die 52-wöchige QUEST-Studie eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde bei 89 Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die in eine unverblindete Verlängerungsstudie (TRAVERSE) eingeschlossen wurden. Die Patienten in dieser Studie wurden bis zu 96 Wochen beobachtet. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der TRAVERSE-Studie entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma (VOYAGE) wurde Enterobiasis als zusätzliche Nebenwirkung bei 1,8 % (5 Patienten) in der Dupilumab-Gruppe berichtet, während diese in der Placebo-Gruppe nicht beobachtet wurde. Alle Fälle von Enterobiasis waren leicht bis mittelschwer und die Patienten erholten sich unter der Behandlung mit Anthelminthika, ohne dass die Behandlung mit Dupilumab abgesetzt wurde.

Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma wurde Eosinophilie (Eosinophilenzahl im Blut $\geq 3\,000$ Zellen/ μl oder vom Prüfarzt als unerwünschtes Ereignis eingestuft) bei 6,6 % der Patienten in der Dupilumab-Gruppe und bei 0,7 % in der Placebo-Gruppe berichtet. Die meisten Fälle von Eosinophilie waren leicht bis mittelschwer und nicht mit klinischen Symptomen assoziiert. Diese Fälle traten nur vorübergehend auf, nahmen mit der Zeit ab und führten nicht zum Absetzen der Behandlung mit Dupilumab.

Langzeitsicherheit

Atopische Dermatitis

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab + TCS (CHRONOS) bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil. Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) bei Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis einschließlich Woche 52 war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das in Woche 16 in den Studien AD-1526 und AD-1652 beobachtet wurde. Das bei Kindern und Jugendlichen beobachtete Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab entsprach dem bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis beobachteten Profil.

In einer multizentrischen, unverblindeten Phase-3-Verlängerungsstudie (AD-1225) wurde die Langzeitsicherheit bei wiederholter Gabe von Dupilumab bei 2 677 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei einer wöchentlichen Dosierung von 300 mg (99,7 %) untersucht; darunter 357 Patienten, die über mindestens 148 Wochen an der Studie teilgenommen haben. Das in dieser Studie bis zu 3 Jahre beobachtete Langzeitsicherheitsprofil entsprach im Wesentlichen dem in kontrollierten Studien beobachteten Sicherheitsprofil.

Asthma

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der 96-wöchigen Langzeitsicherheitsstudie (TRAVERSE) entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

CRSwNP

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Erwachsenen mit CRSwNP nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

D-63225 Langen

Tel.: +49 (0) 6103 77 0

Fax: +49 (0) 6103 77 1234

Website: <http://www.pei.de>

Überdosierung

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupilumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und sofern diese auftreten, ist eine entsprechende symptomatische Behandlung umgehend einzuleiten.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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.

Art und Inhalt des BehältnissesDupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas mit oder ohne automatisches Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Packungsgröße:

1 Fertigspritze

2 Fertigspritzen

Bündelpackung mit 6 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 2 Spritzen)

Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

2 ml Lösung in einer silikonisierten Spritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas, in einem Fertigpen und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Der Fertigpen ist entweder mit einer runden Schutzkappe und einem ovalen, von einem Pfeil umrandeten Sichtfenster erhältlich oder mit einer geriffelten, quadratischen Schutzkappe und einem ovalen Sichtfenster ohne Pfeil.

Packungsgröße:

1 Fertigpen

2 Fertigpens

6 Fertigpens

Bündelpackung mit 6 Fertigpens (2 Packungen mit je 3 Pens)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen befindet sich am Ende der Packungsbeilage.

Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend, farblos bis blassgelb sein. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, sollte sie nicht verwendet werden.

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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Dupixent® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Systemische Überempfindlichkeit (einschließlich Ereignisse, die mit Immunogenität assoziiert sind)	Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	keine
Ereignisse, die mit einer Konjunktivitis in Zusammenhang stehen bei Patienten mit atopischer Dermatitis	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	keine
Wichtige potentielle Risiken		
keine	keine	keine
Fehlende Informationen		
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	keine
Langzeitsicherheit	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	keine
Quelle: EU Risk Management Plan für Dupilumab [2]		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle wurde die SmPC von Dupixent® (Stand: März 2022) [1] der EPAR [2] und der EU Risk Management Plan [2] für Dupilumab verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 23.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2023): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: 24.02.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0063-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Dupilumab (Dupixent®) ist März 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Aus den Fachinformationen von Dupilumab [1] ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version vom 01. Dezember 2022 verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 23.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2022. [Zugriff: 18.01.2023]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2022.pdf.