

# Dupilumab (Prurigo nodularis)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-24

Version: 1.0

Stand: 28.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1589

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Dupilumab (Prurigo nodularis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

31.03.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-24

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Alina Reese
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Tobias Effertz
- Katharina Frangen
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Dorothea Sow

### **Schlagwörter**

Dupilumab, Prurigo, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Dupilumab, Prurigo, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Dupilumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2023 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 G, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 G, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.17</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.18</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.19</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.20</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.21</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab .....	I.5
Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab .....	I.11
Tabelle 5: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best Supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCI	topische Calcineurin-Inhibitoren
TCS	topische Glukokortikoide
WI-NRS	Worst-Itching-Intensity-Numeric-Rating-Scale
UV-B	Ultraviolettstrahlung B

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	BSC <sup>b, c</sup>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer BSC können eine topische Basistherapie zur Hautpflege, topische Glukokortikoide sowie eine UV-B-Phototherapie zum Einsatz kommen. Sofern für die Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung (z. B. verschiedene Dosierungen der topischen Glukokortikoide) indiziert ist, sollte diese vorgenommen werden.  
c. Im vorliegenden Fall kommen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht (Urteil des BSG vom 22.02.2023, Az.: B 3 KR 14/21 R).

Az.: Aktenzeichen; BSC: Best Supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; UV-B: Ultraviolettstrahlung B

Der G-BA hat am 13.04.2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie 2 Wochen nach Einreichung des Dossiers durch den pU (31.03.2023) gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie vom 12.07.2022 war eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik. Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen

Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich jedoch auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

## **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCTs LIBERTY-PN PRIME und LIBERTY-PN PRIME2, im Dossier und im weiteren Bericht als PRIME und PRIME2 bezeichnet, und zieht diese für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studien PRIME und PRIME2***

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich jeweils um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo. Die beiden Studien wurden analog geplant und durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien waren identisch und auch die per Studienprotokoll erlaubte und verbotene Begleittherapie sowie die Vorgaben für die Notfalltherapie waren übereinstimmend definiert.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit einer vor mindestens 3 Monaten diagnostizierten Prurigo nodularis. Gemäß Studienprotokoll mussten die Patientinnen und Patienten in den 7 Tagen vor Behandlungsbeginn eine durchschnittliche Punktzahl von mindestens 7 auf der Worst-Itching-Intensity-Numeric-Rating-Scale (WI-NRS) angegeben haben. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten ein Minimum von insgesamt 20 Prurigo nodularis-Läsionen an beiden Beinen und / oder beiden Armen und / oder Rumpf bei Screening und an Tag 1 aufweisen. Entsprechend der Einschlusskriterien musste zudem eine fehlgeschlagene mindestens 2-wöchige Therapie mit mittelstarken bis sehr starken topischen Glukokortikoiden (TCS) in der Vergangenheit vorliegen oder die Anwendung von TCS medizinisch nicht ratsam sein.

Insgesamt wurden in die Studie PRIME 151 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, wovon 75 auf den Dupilumab- und 76 auf den Placeboarm entfielen. Die Studie

PRIME2 umfasste 160 Patientinnen und Patienten; 78 wurden dem Dupilumab- sowie 82 dem Placeboarm zugeteilt.

Die Patientinnen und Patienten wurden während der 24-wöchigen Behandlungsphase gemäß Fachinformation mit Dupilumab behandelt oder es wurde ein Placebo verabreicht. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine Hintergrundtherapie. An die 24-wöchige Behandlungsphase schloss sich eine 12-wöchige Follow-up-Phase an.

Als primärer Endpunkt war die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten in der WI-NRS definiert und wurde in der Studie PRIME nach 24 Wochen und in PRIME2 nach 12 Wochen erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien PRIME und PRIME2 nicht umgesetzt***

Der G-BA hat für Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer BSC können eine topische Basistherapie zur Hautpflege, TCS sowie eine Ultraviolettstrahlung(UV)-B-Phototherapie zum Einsatz kommen. Sofern für die Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung (z. B. verschiedene Dosierungen der TCS) indiziert ist, sollte diese vorgenommen werden.

In den vom pU vorgelegten Studien PRIME und PRIME2 erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Hintergrundtherapie, welche die obligatorische Anwendung von Emollienzien und die fakultative Fortführung einer stabilen Behandlung mit schwach bis mittelstark wirksamen TCS oder topischen Calcineurin-Inhibitoren (TCI) umfasste. Bei einem Eskalationsbedarf während der Studie konnte eine Notfalltherapie mit stark und sehr stark wirksamen TCS oder mit TCI eingeleitet werden.

Auch wenn die Maßnahmen aus Hintergrund- und Notfalltherapie in den Studien PRIME und PRIME2 Bestandteile der von G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC enthalten, ist diese aufgrund der in den Studienprotokollen enthaltenen Einschränkungen nicht umgesetzt. Dies wird im Folgenden erläutert.

### ***Einschränkung der Hintergrundtherapie mit TCS***

Patientinnen und Patienten mit einer stabilen TCS-Therapie zum Zeitpunkt des Screenings konnten diese während der gesamten Studiendauer fortführen. Die Hintergrundtherapie mit TCS war jedoch zum einen auf Präparate mit schwacher bis mittelstarker Wirkstärke

beschränkt, weshalb stark bis sehr stark wirksame TCS im Vorfeld der Studie runterdosiert werden mussten. Zum anderen war die Fortführung der Behandlung mit TCS während der Studie nur zulässig, wenn diese mindestens 14 Tage vor Studienbeginn stabil angewendet wurde. Während der Studie durfte das verwendete Präparat, die Dosierung oder die Frequenz nicht verändert werden. Eine Therapieanpassung z. B. im Hinblick auf die Dosierung, wie sie in den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt ist, war entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll in beiden Studien nur möglich, indem eine Notfalltherapie eingeleitet wurde. Insgesamt erhielten etwa 60,9 % der Patientinnen und Patienten in der Studie PRIME und 56,3 % in PRIME2 zum Zeitpunkt des Screenings eine stabil eingestellte Hintergrundtherapie mit TCS oder TCI.

#### *Notfalltherapie keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Stark und sehr stark wirksame TCS oder TCI konnten in beiden Studien als Notfalltherapie eingesetzt werden. Gemäß Studienprotokoll war eine Notfalltherapie z. B. bei unerträglichen Symptomen indiziert und sollte nach Möglichkeit frühestens 14 Tage nach Behandlungsbeginn eingeleitet werden. Die Studienbehandlung durfte fortgeführt werden.

Aus dem Studienbericht geht hervor, dass in der Studie PRIME 21,1 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm und 24,4 % in PRIME2 eine Notfalltherapie erhielten. Im Dupilumab-Arm war der Anteil deutlich niedriger und lag bei 6,7 % (PRIME) bzw. 7,7 % (PRIME2).

Unter Berücksichtigung von Hintergrund- und Notfalltherapie standen in den Studien zwar TCS jeglicher Wirkstärke und TCI zur Verfügung, jedoch stellt eine Notfalltherapie keine adäquate Therapie im Sinne einer BSC dar.

#### *Verbot einer UV-B-Phototherapie*

In den Studien PRIME und PRIME2 war eine Phototherapie in beiden Studienarmen innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening sowie während der gesamten Dauer der Studie verboten. Der Erhalt einer Phototherapie während der Studie führte zum Abbruch der Studienmedikation. In den Leitlinien findet sich eine im Vergleich zu den TCS abgeschwächte aber übereinstimmende Empfehlung für eine UV-B-Phototherapie. Eine UV-B-Phototherapie sollte daher wie in den Hinweisen des G-BA beschrieben im Rahmen einer BSC zum Einsatz kommen können.

#### *Stabile Anwendung von Emollientien*

Die Emollientien mussten gemäß Studienprotokoll an mindestens 5 der 7 Tage vor Behandlungsbeginn bis zum Studienende 1- bis 2-mal täglich angewendet werden. Mit Ausnahme der Anwendung von Produkten mit juckreizlindernden Inhaltsstoffen waren grundsätzlich alle Arten von Emollientien erlaubt. Verschreibungspflichtige Emollientien und solche mit Zusätzen wie z. B. Ceramid, Hyaluronsäure, Urea, Menthol, Polidocanol oder

Filaggrin abbauenden Produkten durften nur dann eingesetzt werden, wenn diese bereits vor dem Screening stabil angewendet wurden. Der Wechsel des Emollients war während der Studie nicht erlaubt.

### *Zusammenfassung*

In den vom pU vorgelegten placebokontrollierten RCTs PRIME und PRIME2 sind die erlaubten Begleittherapien per Studienprotokoll eingeschränkt. Stark bis sehr stark wirksame TCS durften außerhalb der Notfalltherapie nicht verwendet werden und eine Dosisanpassung der TCS-Therapie war ebenfalls nicht erlaubt. Zudem war der Einsatz einer UV-B-Phototherapie verboten. Damit waren zentrale Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in den Studien nicht oder nur eingeschränkt erlaubt. Die Einschränkungen der regelhaften Versorgung in den Studien spiegeln sich auch in einem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Notfalltherapie im Placeboarm wider.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist in den vorgelegten Studien PRIME und PRIME2 daher nicht umgesetzt und es liegen keine Daten vor, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet sind.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab.

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	BSC <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer BSC können eine topische Basistherapie zur Hautpflege, topische Glukokortikoide sowie eine UV-B-Phototherapie zum Einsatz kommen. Sofern für die Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung (z. B. verschiedene Dosierungen der topischen Glukokortikoide) indiziert ist, sollte diese vorgenommen werden.</p> <p>c. Im vorliegenden Fall kommen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht (Urteil des BSG vom 22.02.2023, Az.: B 3 KR 14/21 R).</p> <p>Az.: Aktenzeichen; BSC: Best Supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; UV-B: Ultraviolettstrahlung B</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	BSC <sup>b, c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer BSC können eine topische Basistherapie zur Hautpflege, topische Glukokortikoide sowie eine UV-B-Phototherapie zum Einsatz kommen. Sofern für die Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung (z. B. verschiedene Dosierungen der topischen Glukokortikoide) indiziert ist, sollte diese vorgenommen werden.</p> <p>c. Im vorliegenden Fall kommen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht (Urteil des BSG vom 22.02.2023, Az.: B 3 KR 14/21 R).</p> <p>Az.: Aktenzeichen; BSC: Best Supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; UV-B: Ultraviolettstrahlung B</p>	

Der G-BA hat am 13.04.2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie 2 Wochen nach Einreichung des Dossiers durch den pU (31.03.2023) gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie vom 12.07.2022 war eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik. Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich jedoch auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dupilumab (Stand zum 16.01.2023)
- bibliografische Recherche zu Dupilumab (letzte Suche am 16.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dupilumab (letzte Suche am 17.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dupilumab (letzte Suche am 17.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 18.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCTs LIBERTY-PN PRIME [2] und LIBERTY-PN PRIME2 [3], im Dossier und im weiteren Bericht als PRIME und PRIME2 bezeichnet, und zieht diese für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

#### **Vom pU vorgelegte Evidenz – Studien PRIME und PRIME2**

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich jeweils um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo. Die beiden Studien wurden analog geplant und durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien waren identisch und auch die per Studienprotokoll erlaubte und verbotene Begleittherapie sowie die Vorgaben für die Notfalltherapie waren übereinstimmend definiert.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit einer vor mindestens 3 Monaten diagnostizierten Prurigo nodularis. Gemäß Studienprotokoll mussten die Patientinnen und Patienten in den 7 Tagen vor Behandlungsbeginn eine durchschnittliche Punktzahl von mindestens 7 auf der Worst-Itching-Intensity-Numeric-Rating-Scale (WI-NRS) angegeben haben. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten ein Minimum von insgesamt 20 Prurigo nodularis-Läsionen an beiden Beinen und / oder beiden Armen und / oder Rumpf bei Screening und an Tag 1 aufweisen. Entsprechend der Einschlusskriterien

musste zudem eine fehlgeschlagene mindestens 2-wöchige Therapie mit mittelstarken bis sehr starken topischen Glukokortikoiden (TCS) in der Vergangenheit vorliegen oder die Anwendung von TCS medizinisch nicht ratsam sein. Ein in der Vergangenheit fehlgeschlagener Therapieversuch mit TCS bedeutet jedoch nicht, dass eine weitere Behandlung mit TCS für diese Patientinnen und Patienten grundsätzlich nicht mehr infrage kommt.

Insgesamt wurden in die Studie PRIME 151 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, wovon 75 auf den Dupilumab- und 76 auf den Placeboarm entfielen. Die Studie PRIME2 umfasste 160 Patientinnen und Patienten; 78 wurden dem Dupilumab- sowie 82 dem Placeboarm zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach atopischer Vorgeschichte (atopisch oder nicht atopisch), stabile Behandlung mit TCS oder topischen Calcineurin-Inhibitoren (TCI) (ja oder nein) und Ländercode bzw. Territorium.

Die Patientinnen und Patienten wurden während der 24-wöchigen Behandlungsphase gemäß Fachinformation [4] mit Dupilumab behandelt oder es wurde ein Placebo verabreicht. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine Hintergrundtherapie (siehe dazu Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiter unten). An die 24-wöchige Behandlungsphase schloss sich eine 12-wöchige Follow-up-Phase an.

Als primärer Endpunkt war die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten in der WI-NRS definiert und wurde in der Studie PRIME nach 24 Wochen und in PRIME2 nach 12 Wochen erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien PRIME und PRIME2 nicht umgesetzt**

Der G-BA hat für Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer BSC können eine topische Basistherapie zur Hautpflege, TCS sowie eine Ultraviolettstrahlung(UV)-B-Phototherapie zum Einsatz kommen. Sofern für die Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung (z. B. verschiedene Dosierungen der TCS) indiziert ist, sollte diese vorgenommen werden.

Die deutsche S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus [5] empfiehlt als symptomatische Therapie übereinstimmend mit internationalen Leitlinien [6,7] ein stufenweises Vorgehen, das sich an der Schwere des Pruritus, der Komorbidität, den zu erwartenden Nebenwirkungen, den Komedikationen und dem Allgemeinzustand der Patientin bzw. des Patienten orientiert. Die Empfehlungen sehen eine rückfettende und hydratisierende

Basistherapie mit Emollienzien alleine oder in Kombination mit spezifischen topischen oder systemischen Wirkstoffen und / oder UV-Phototherapie vor.

In den vom pU vorgelegten Studien PRIME und PRIME2 erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Hintergrundtherapie, welche die obligatorische Anwendung von Emollienzien und die fakultative Fortführung einer stabilen Behandlung mit schwach bis mittelstark wirksamen TCS oder TCI umfasste. Bei einem Eskalationsbedarf während der Studie konnte eine Notfalltherapie mit stark und sehr stark wirksamen TCS oder mit TCI eingeleitet werden.

Auch wenn die Maßnahmen aus Hintergrund- und Notfalltherapie in den Studien PRIME und PRIME2 Bestandteile der von G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC enthalten, ist diese aufgrund der in den Studienprotokollen enthaltenen Einschränkungen nicht umgesetzt. Dies wird im Folgenden erläutert.

#### ***Einschränkung der Hintergrundtherapie mit TCS***

Patientinnen und Patienten mit einer stabilen TCS-Therapie zum Zeitpunkt des Screenings konnten diese während der gesamten Studiendauer fortführen. Die Hintergrundtherapie mit TCS war jedoch zum einen auf Präparate mit schwacher bis mittelstarker Wirkstärke beschränkt, weshalb stark bis sehr stark wirksame TCS im Vorfeld der Studie runterdosiert werden mussten. Die Leitlinienempfehlungen nehmen jedoch hinsichtlich der Wirkstärke keine Einschränkung vor oder schließen sogar explizit auch solche mit höherer Potenz ein [5-7]. Zum anderen war die Fortführung der Behandlung mit TCS während der Studie nur zulässig, wenn diese mindestens 14 Tage vor Studienbeginn stabil angewendet wurde. Während der Studie durfte das verwendete Präparat, die Dosierung oder die Frequenz nicht verändert werden. Lediglich auf Läsionen, die bereits abgeheilt waren, mussten TCS nicht weiter appliziert werden. Eine Therapieanpassung z. B. im Hinblick auf die Dosierung, wie sie in den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt ist, war entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll in beiden Studien nur möglich, indem eine Notfalltherapie eingeleitet wurde. Insgesamt erhielten etwa 60,9 % der Patientinnen und Patienten in der Studie PRIME und 56,3 % in PRIME2 zum Zeitpunkt des Screenings eine stabil eingestellte Hintergrundtherapie mit TCS oder TCI, wobei TCI während der gesamten Studiendauer nur vereinzelt bei weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt wurden.

#### ***Notfalltherapie keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Stark und sehr stark wirksame TCS oder TCI konnten in beiden Studien als Notfalltherapie eingesetzt werden, wobei TCI nur für Patientinnen und Patienten infrage kamen, die diese nicht bereits als Hintergrundtherapie erhalten haben. Gemäß Studienprotokoll war eine Notfalltherapie z. B. bei unerträglichen Symptomen indiziert und sollte nach Möglichkeit

frühestens 14 Tage nach Behandlungsbeginn eingeleitet werden. Die Studienbehandlung durfte fortgeführt werden.

Aus dem Studienbericht geht hervor, dass in der Studie PRIME 21,1 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm und 24,4 % in PRIME2 eine Notfalltherapie erhielten. Im Dupilumab-Arm war der Anteil deutlich niedriger und lag bei 6,7 % (PRIME) bzw. 7,7 % (PRIME2).

Unter Berücksichtigung von Hintergrund- und Notfalltherapie standen in den Studien zwar TCS jeglicher Wirkstärke und TCI zur Verfügung, jedoch stellt eine Notfalltherapie keine adäquate Therapie im Sinne einer BSC dar.

### ***Verbot einer UV-B-Phototherapie***

In den Studien PRIME und PRIME2 war eine Phototherapie in beiden Studienarmen innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening sowie während der gesamten Dauer der Studie verboten. Der Erhalt einer Phototherapie während der Studie führte zum Abbruch der Studienmedikation. Im Dossier begründet der pU das Verbot einer Phototherapie mit der nur sehr schwachen Evidenz sowie einer mangelnden Wirksamkeit, zeitintensiven Behandlung, und einem erhöhten Risiko einer Photokarzinogenese infolge einer Langzeitbehandlung. Insbesondere für ältere Patientinnen und Patienten bestehe laut pU ein ungünstiges Nutzen-Risikoverhältnis. Abweichend von der Argumentation des pU wird – wenn auch mit einem niedrigeren Empfehlungsgrad im Vergleich zu den TCS – in den Leitlinien eine Empfehlung für eine UV-B-Phototherapie ausgesprochen.[5-7]. Eine UV-B-Phototherapie sollte daher wie in den Hinweisen des G-BA beschrieben im Rahmen einer BSC zum Einsatz kommen können.

### ***Stabile Anwendung von Emollientsen***

Die Emollientsen mussten gemäß Studienprotokoll an mindestens 5 der 7 Tage vor Behandlungsbeginn bis zum Studienende 1- bis 2-mal täglich angewendet werden. Mit Ausnahme der Anwendung von Produkten mit juckreizlindernden Inhaltsstoffen waren grundsätzlich alle Arten von Emollientsen erlaubt. Verschreibungspflichtige Emollientsen und solche mit bestimmten Zusätzen (wie z. B. Ceramid, Hyaluronsäure, Urea, Menthol, Polidocanol oder Filaggrin abbauenden Produkten) durften jedoch nur dann eingesetzt werden, wenn diese bereits vor dem Screening stabil angewendet wurden. Der Wechsel des Emollients war während der Studie nicht erlaubt.

### ***Zusammenfassung***

In den vom pU vorgelegten placebokontrollierten RCTs PRIME und PRIME2 sind die erlaubten Begleittherapien per Studienprotokoll eingeschränkt. Stark bis sehr stark wirksame TCS durften außerhalb der Notfalltherapie nicht verwendet werden und eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden TCS-Therapie war ebenfalls nicht erlaubt. Zudem war der Einsatz einer UV-B-Phototherapie verboten. Damit waren zentrale Bestandteile der zweckmäßigen

Vergleichstherapie BSC in den Studien nicht oder nur eingeschränkt erlaubt. Die Einschränkungen der regelhaften Versorgung in den Studien spiegeln sich – neben dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Notfalltherapie im Placeboarm – auch in der Anwendung von in der Studie verbotener Medikationen wider: In der Studie PRIME erhielten 17,1 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm eine verbotene Medikation – im Vergleich zu 5,3 % im Dupilumab-Arm. In der Studie PRIME2 betrug der Anteil 11,0 % (Placebo) gegenüber 3,8 % (Dupilumab). Im Placeboarm kamen dabei vorwiegend systemische Immunsuppressiva bzw. -modulatoren zum Einsatz.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist in den vorgelegten Studien PRIME und PRIME2 daher nicht umgesetzt und es liegen keine Daten vor, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet sind.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	BSC <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer BSC können eine topische Basistherapie zur Hautpflege, topische Glukokortikoide sowie eine UV-B-Phototherapie zum Einsatz kommen. Sofern für die Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung (z. B. verschiedene Dosierungen der topischen Glukokortikoide) indiziert ist, sollte diese vorgenommen werden.</p> <p>c. Im vorliegenden Fall kommen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht (Urteil des BSG vom 22.02.2023, Az.: B 3 KR 14/21 R).</p> <p>Az.: Aktenzeichen; BSC: Best Supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; UV-B: Ultraviolettstrahlung</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studien PRIME und PRIME2 einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Sanofi. Study of Dupilumab for the Treatment of Patients With Prurigo Nodularis, Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable (LIBERTY-PN PRIME) [online]. 2022 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183335>.
3. Sanofi. Study of Dupilumab for the Treatment of Patients With Prurigo Nodularis, Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable (PRIME2) [online]. 2022 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04202679>.
4. Sanofi. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 25.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Ständer S, Zeidler C, Augustin M et al. AWMF: S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus [online]. 2022 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-048l\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus\\_2022-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-048l_S2k_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus_2022-09.pdf).
6. Ständer S, Pereira MP, Berger T et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch* 2020; 5(4): e42. <https://dx.doi.org/10.1097/itx.000000000000042>.
7. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol* 2019; 99(5): 469-506. <https://dx.doi.org/10.2340/00015555-3164>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Dupilumab**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
prurigo AND ( dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR REGN668 OR REGN-668 )

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(dupilumab* OR SAR231893 OR SAR-231893 OR (SAR 231893) OR REGN668 OR REGN-668 OR (REGN 668)) AND prurigo

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668) AND prurigo

## **I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

#### *Prurigo nodularis (PN)*

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

*Dupilumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden.*

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

#### *Versäumte Dosen*

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

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

*Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.*

##### *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 körpergewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen.*

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### *Art der Anwendung*

*Subkutane Anwendung.*

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

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

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

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

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

### **Gegenanzeigen**

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

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

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

### **Dauer der Haltbarkeit**

*3 Jahre.*

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

### ***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung***

*Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).*

*Nicht einfrieren.*

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

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

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

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

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

### ***Risk-Management-Plan***

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 G, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.10
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 G, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.15</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.13

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IGA-PN-S	Investigator Global Assessment of Prurigo nodularis Stage
pU	pharmazeutischer Unternehmer
STROSA	standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Kortikosteroide
UV-B	Ultraviolettstrahlung B
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 G, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 G (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Krankheit Prurigo nodularis nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation zu Dupilumab [1]. Demnach ist Dupilumab gemäß dem für die vorliegende Bewertung relevanten neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU führt aus, dass die Prurigo nodularis eine chronisch-entzündliche Erkrankung mit hohem Leidensdruck sei, für welche bislang keine Systemtherapien zugelassen sind. Momentan werden dem pU zufolge in der deutschen S2k-Leitlinie mit Stand von Juli 2022 [2] mehrere Wirkstoffe aufgeführt, die off-label verordnet werden müssen und für die die Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet limitiert sei. Dem pU zufolge gibt es bislang keine für das Anwendungsgebiet zugelassenen systemischen Therapieoptionen.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 4 Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

<b>Schritt</b>	<b>Vorgehen des pU</b>	<b>Ergebnis (Personenzahl)</b>
1	Ausgangsbasis: Stichprobe aus GKV-Abrechnungsdaten	2 510 898
2	Anzahl Patientinnen und Patienten mit Prurigo nodularis im Jahr 2019	467
3	Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	164
4	Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation	3500–4826

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Als Grundlage für die Herleitung der GKV-Zielpopulation hat der pU eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten beim Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) beauftragt, die in den folgenden Schritten dargestellt wird.

### **Schritt 1: Ausgangsbasis: Stichprobe aus GKV-Abrechnungsdaten**

Im ersten Schritt der GKV-Routinedatenanalyse zur Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten mit Prurigo nodularis im Jahr 2019 [3] zieht der pU eine laut seiner Aussage in Bezug auf Alter und Geschlecht in Deutschland repräsentative Stichprobe aus einer Datenbank mit GKV-Routinedaten des WIG2 heran. Diese umfasst für die vorliegende Auswertung insgesamt 2 510 898 Versicherte, die am 01.01.2019 volljährig, d. h.  $\geq 18$  Jahre alt und im Zeitraum von 2017 bis 2019 durchgehend versichert waren.

### **Schritt 2: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Prurigo nodularis im Jahr 2019**

Im nächsten Schritt der Routinedatenanalyse mussten die Versicherten im Jahr 2019 die Diagnose L28.1 (Prurigo nodularis) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), aufweisen. Die ICD-10-Diagnose L28.1 musste

- im stationären Bereich als Hauptdiagnose oder
- jeweils in unterschiedlichen Quartalen (M2Q-Kriterium)
  - mindestens 2-mal im ambulanten Bereich,
  - als ambulante Diagnose plus als stationäre Nebendiagnose oder
  - mit mindestens 2 stationären Nebendiagnosen

gestellt worden sein. Diese Aufgreifkriterien erfüllten, bezogen auf die Stichprobe, 467 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt**

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, für die zudem eine systemische Therapie in Betracht kommt, operationalisiert der pU über 5 Behandlungsmuster. Diese lauten wie folgt:

- Behandlungsmuster 1: Hospitalisierung im Jahr 2019 mit der ICD-10-Hauptdiagnose L28.1 (Prurigo nodularis)
- Behandlungsmuster 2: eine systemische Therapie im Jahr 2019 unter Berücksichtigung der folgenden in der deutschen S2k-Leitlinie [2] genannten Optionen: Ciclosporin,

Methotrexat, Gabapentin, Pregabalin, Naltrexon, Naloxon, Aprepitant, nicht sedierende Antihistaminika, Phototherapie sowie orale / systemische Kortikosteroide

- Behandlungsmuster 3: Arbeitsunfähigkeit aufgrund von ICD-10-Diagnose L28.1 (Prurigo nodularis) im Jahr 2019
- Behandlungsmuster 4: mindestens 1 Verordnung topischer Kortikosteroide (TCS) und / oder topischer Calcineurininhibitoren (TCI) im Jahr 2019 und Hospitalisierung im Jahr 2017 und / oder 2018 mit der ICD-10-Hauptdiagnose L28.1 (Prurigo nodularis)
- Behandlungsmuster 5: mindestens 1 Verordnung von TCS und / oder TCI im Jahr 2019 und systemische Therapie im Jahr 2017 und / oder 2018

Hierbei müssen alle Verordnungen aus den Behandlungsmustern 2, 4 und 5 die ICD-10-Diagnose L28.1 (Prurigo nodularis) im gleichen Quartal aufweisen und müssen mit derselben Diagnose über die pseudonymisierte Facharzt- und / oder Praxisnummer verknüpft sein.

Der pU gibt als Ergebnis eine Anzahl von 164 Patientinnen und Patienten in der Stichprobe an, bei denen mindestens 1 der 5 aufgeführten Behandlungsmuster vorlag.

#### **Schritt 4: Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation**

Für die Hochrechnung von der Stichprobe auf die Anzahl aller erwachsenen GKV-Versicherten zieht der pU seinen Angaben zufolge die Mitgliederstatistik KM6 des Bundesgesundheitsministeriums zum Stichtag 01.07.2019 [4] heran. Da in der Mitgliederstatistik u. a. Daten für die Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen vorliegen, nicht jedoch für die Altersgruppe ab 18 Jahren, geht der pU für die Hochrechnung in der Altersgruppe von 18 bis 19 Jahren von einer Gleichverteilung für die Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen Versicherten aus und berechnet die Anzahl der 18- bis 19-Jährigen anteilig. Auf Basis dieses Vorgehens ermittelt der pU eine Spanne von 3500 bis 4826 Patientinnen und Patienten (95 %-Konfidenzintervall) in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist methodisch nur teilweise nachvollziehbar. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend beschrieben.

Eine Beschreibung der GKV-Routinedatenanalyse liegt ausschließlich in Modul 3 G vor. In dieser Beschreibung fehlen jedoch Detailangaben. Beispielsweise ist unklar, über welche Wirkstoffe und ggf. nicht medikamentöse Verfahren eine systemische Therapie mit nicht sedierenden Antihistaminika, Phototherapie sowie oralen / systemischen Kortikosteroiden (siehe Schritt 3, Behandlungsmuster 2) und TCS und TCI (siehe Schritt 3, Behandlungsmuster

4 und 5) operationalisiert wurden. Für eine transparente Darstellung von Routinedatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [5].

### **Zu Schritt 2: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Prurigo nodularis im Jahr 2019**

Der pU berücksichtigt durch die Auswahl der Aufgreifkriterien ausschließlich die Patientinnen und Patienten, die eine dokumentierte ICD-10-Diagnose L28.1 aufweisen. Der pU merkt selbst an, dass die Terminologie der chronischen Prurigo, inklusive der Prurigo nodularis – trotz des Versuchs der Vereinheitlichung einer Definition und Terminologie der Erkrankung im Jahr 2018 [6] –, noch immer teils uneinheitlich ist. Die Erfassung von Patientinnen und Patienten mit Prurigo nodularis allein über den ICD-10-Code L28.1 ist deswegen auch noch heute mit Unsicherheit behaftet.

Bei Patientinnen und Patienten mit dem vorliegenden Erkrankungsbild können nach Aussage des pU gelegentlich Mischformen der chronischen Prurigo auftreten. Daher kann die eindeutige Definition und Zuordnung der Prurigo nodularis im Versorgungsalltag nicht in jedem Fall als gewährleistet angenommen werden. Demnach ist es möglich, dass weitere Patientinnen und Patienten in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen, bei denen beispielsweise die ICD-10-Diagnose L28.2 (Sonstige Prurigo) dokumentiert wurde.

Gegenüber früheren Studien zur Prävalenz von Prurigo nodularis in Deutschland (Augustin et al. (2021) 0,04 %; Ständer et al. (2020) 0,1 % [7,8]) ist die vom pU ermittelte Prävalenz deutlich geringer (eigene Berechnung: 0,019 %). Ohne weitere Informationen bleibt unklar, warum die Prävalenzangaben so deutlich voneinander abweichen.

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt**

Der pU erfasst die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, über 5 von ihm festgelegte Behandlungsmuster. Hierbei ist das methodische Vorgehen bei der Festlegung einiger Behandlungsmuster nur teilweise nachvollziehbar und birgt diverse Unsicherheitsfaktoren, die im Folgenden adressiert werden.

Den vom pU in Modul 4 G herangezogenen Studien PRIME und PRIME2 lassen sich andere Kriterien für die Operationalisierung einer mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis entnehmen (u. a. Minimum von insgesamt 20 Prurigo-nodularis-Läsionen an beiden Beinen und /oder beiden Armen und /oder Rumpf bei Screening und an Tag 1). Diese Operationalisierung des Schweregrades stimmt mit der Einteilung gemäß des Klassifikationsschemas Investigator Global Assessment of Prurigo nodularis Stage (IGA-PN-S) überein, welches die mittelschwere Prurigo nodularis (Grad 3) mit 20 bis 100 Prurigo-nodularis-Läsionen und die schwere Prurigo nodularis (Grad 4) mit  $\geq 100$  Prurigo-nodularis-

Läsionen definiert [9,10]. Da diese Kriterien in der GKV-Routinedatenanalyse nicht angewendet werden konnten, ist unklar, inwieweit auch Patientinnen und Patienten mit leichteren Schweregraden eingeschlossen wurden.

Außerdem wird eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr lediglich eine topische Therapie und in den vorangegangenen Jahren noch keine systemische Therapie erhalten haben und für die im Betrachtungsjahr auch eine systemische Therapie in Betracht kommt.

Darüber hinaus ist unklar, warum der pU für die Behandlungsmuster 2 und 5 nicht auch weitere Wirkstoffe berücksichtigt, die in der deutschen S2k-Leitlinie [2] ebenfalls als therapeutische Option bei der chronischen Prurigo nodularis angegeben werden, z. B. Dupilumab selbst. Des Weiteren ist unklar, inwiefern hierdurch auch Patientinnen und Patienten mit leichtem Erkrankungsgrad aufgegriffen wurden, da nicht alle systemischen Therapien in der deutschen S2k-Leitlinie [2] explizit auf mittelschwere bis schwere Erkrankungsgrade beschränkt sind.

Es ist darüber hinaus unklar, ob alle Patientinnen und Patienten der Behandlungsmuster 1 und 4 für eine systemische Therapie infrage kommen.

### **Gesamtbewertung**

Insgesamt ist die Herleitung der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Insbesondere liegen Unsicherheiten aufgrund der Operationalisierung der Schweregrade durch den pU sowie der mangelnden Beschreibung der GKV-Routinedatenanalyse vor.

#### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

#### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht aufgrund der tendenziell zunehmenden Prävalenz der Prurigo nodularis in den Jahren 2012 bis 2019, die sich im Rahmen der von ihm beauftragten GKV-Routinedatenanalyse gezeigt hat, auch für die kommenden Jahre von einer Zunahme der Prävalenz aus. Hierfür berechnet der pU auf Basis der Prävalenzangaben für die Jahre 2012 bis 2019 eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 7,1 % und schreibt diese linear für die Jahre von 2023 bis 2027 fort. Zur Entwicklung der Inzidenz macht der pU keine Angaben.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Dupilumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	3500–4826	Insgesamt ist die Herleitung der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Insbesondere liegen Unsicherheiten aufgrund der Operationalisierung der Schweregrade durch den pU sowie der mangelnden Beschreibung der GKV-Routinedatenanalyse vor.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 G, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 G (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird in der vorliegenden Bewertung diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer BSC können eine topische Basistherapie zur Hautpflege, topische Glukokortikoide sowie eine Phototherapie mit Ultraviolettstrahlung B (UV-B) zum Einsatz kommen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC sind in Modul 3 G keine Angaben zu den Kosten enthalten, da BSC erst nach der Dossiereinreichung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde. Daher entfällt eine weitere Kommentierung der Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4. Die Jahrestherapiekosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dupilumab entsprechen der Fachinformation [1] Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Dupilumab [1] rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle 26 Zyklen ab. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine etwas höhere Anzahl von 26,1 Behandlungen pro Jahr.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dupilumab entsprechen der Fachinformation [1] unter Berücksichtigung der von ihm veranschlagten Anzahl an Behandlungen.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2023 wieder.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation zu Dupilumab [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Dupilumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 16 970,46 €, welche ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten. Diese sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Dupilumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	16 970,46 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	16 970,46 <sup>a</sup>	Die Angaben des pU sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel. <sup>b</sup>
BSC		k. A. <sup>c</sup>				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angabe des pU  b. Bei einem Vergleich von Dupilumab gegenüber BSC allein sind Kosten von BSC auch für Dupilumab zusätzlich zu berücksichtigen.  c. da BSC erst nach Dossiereinreichung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde</p> <p>BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass die Behandlung mit Dupilumab überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen werde. Zur Auswirkung von Therapieabbrüchen auf die Versorgungsanteile gibt der pU an, dass hierzu keine Daten existierten. Zu Kontraindikationen bemerkt der pU, dass diese zu einer Verringerung des Versorgungsanteils führten, ohne eine Quantifizierung vorzunehmen.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Sanofi. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 25.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Ständer S, Zeidler C, Augustin M et al. AWMF: S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus [online]. 2022 [Zugriff: 12.06.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-048l\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus\\_2022-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-048l_S2k_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus_2022-09.pdf).
3. Sanofi-Aventis Deutschland. Epidemiologische Untersuchung im Anwendungsgebiet Prurigo nodularis (PN) [unveröffentlicht]. 2022.
4. Bundesministerium für Gesundheit. 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 [online]. 2019 [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
5. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108647>.
6. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32(7): 1059-1065. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.14570>.
7. Augustin M, Garbe C, Hagenström K et al. Prevalence, incidence and presence of comorbidities in patients with prurigo and pruritus in Germany: A population-based claims data analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35(11): 2270-2276. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.17485>.
8. Ständer S, Ketz M, Kossack N et al. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. Acta Derm Venereol 2020; 100(18): adv00309. <https://dx.doi.org/10.2340/00015555-3655>.
9. Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C et al. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. J Am Acad Dermatol 2020; 82(2): 460-468. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.022>.

10. Zeidler C, Pereira MP, Augustin M et al. Investigator's Global Assessment of Chronic Prurigo: A New Instrument for Use in Clinical Trials. *Acta Derm Venereol* 2021; 101(2): adv00401. <https://dx.doi.org/10.2340/00015555-3701>.