

Dupilumab (Prurigo nodularis)

Addendum zum Projekt A23-24
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of several colored segments. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment. The segments to the left are light grey, and the segments to the right are various shades of blue and grey.

ADDENDUM

Projekt: A23-82

Version: 1.0

Stand: 14.09.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1632

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dupilumab (Prurigo nodularis) – Addendum zum Projekt A23-24

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.08.2023

Interne Projektnummer

A23-82

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Erika Baumbach
- Benjamin Becker
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Dupilumab, Prurigo, Nutzenbewertung, NCT04183335, NCT04202679

Keywords

Dupilumab, Prurigo, Benefit Assessment, NCT04183335, NCT04202679

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika.....	3
2.2 Ergebnisse	5
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	5
2.2.2 Verzerrungspotenzial	11
2.2.3 Ergebnisse.....	12
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	18
2.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	20
2.3 Zusammenfassung.....	20
3 Literatur	21
Anhang A Abbildungen zu Metaanalysen (Forest Plots)	24
A.1 Morbidität.....	24
A.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	26
A.3 Nebenwirkungen	27
A.4 Metaanalysen nach Subgruppen	28
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo.....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo	1
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo.....	1
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo	3
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo	5
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo	7
Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo	11
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo.....	13
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, stetig) RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo ...	16
Tabelle 10: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo	19
Tabelle 11: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	20
Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Studie PRIME)...	29
Tabelle 13: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Studie PRIME)	30
Tabelle 14: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Studie PRIME)	30
Tabelle 15: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Studie PRIME2)	31
Tabelle 16: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Studie PRIME2)	31
Tabelle 17: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Studie PRIME2)	32

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt Läsionen; Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo.....	24
Abbildung 2: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt Angstsymptomatik (HADS-A); Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo.....	24
Abbildung 3: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt depressive Symptomatik (HADS-D); Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo.....	25
Abbildung 4: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGIC); Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo.....	25
Abbildung 5: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGIS); Effektmaß: Mittelwertdifferenz; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo ...	25
Abbildung 6: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo.....	26
Abbildung 7: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt DLQI; Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo.....	26
Abbildung 8: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt SUEs; Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo.....	27
Abbildung 9: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Effektmaß: Peto-OR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo	27
Abbildung 10: Metaanalyse für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs); Effektmaß: RR (eigene Berechnung); Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo.....	27
Abbildung 11: Metaanalyse für den ergänzend dargestellten Endpunkt Konjunktivitis (broad CMQ); Effektmaß: RR (eigene Berechnung); Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo.....	28
Abbildung 12: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt DLQI; Subgruppenmerkmal: Geschlecht (Männer und Frauen); Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo.....	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best Supportive Care
CMQ	Customized MedDRA Query
DLQI	Dermatology Life Quality Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IGA PN-S	Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis-Stage
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MI	multiple Imputation
NRI	Non-Responder-Imputation
NRS	Numerical Rating Scale
Peto-OR	Peto Odds Ratio
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCI	topische Calcineurin-Inhibitoren
TCS	topische Glukokortikoide
UE	unerwünschtes Ereignis
UV-B	Ultraviolettstrahlung B
VAS	visuelle Analogskala
WI-NRS	Worst-Itching-Intensity-Numeric-Rating-Scale

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.08.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-24 (Dupilumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Dossier vorgelegten Daten der Studien PRIME und PRIME2 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Wie in der Dossierbewertung A23-24 [1] ausführlich begründet, wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studien PRIME und PRIME2 zum Vergleich von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) nicht umgesetzt wurde. Die Gründe für die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie waren:

- **Einschränkung der Therapie mit topischen Glukokortikoiden:** In beiden Studien durften stark bis sehr stark wirksame topische Glukokortikoide (TCS) außerhalb der Notfalltherapie nicht verwendet werden und eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden TCS-Therapie war ebenfalls nicht erlaubt. Stark bis sehr stark wirksame TCS mussten sogar im Vorfeld der Studie runterdosiert werden, da die Hintergrundtherapie mit TCS auf Präparate mit schwacher bis mittelstarker Wirkstärke beschränkt war. Zudem durfte die Behandlung mit TCS während der Studie nur fortgeführt werden, wenn diese stabil angewendet wurde.
- **Verbot einer UV-B-Fototherapie:** Der Einsatz einer UV-B-Fototherapie war in beiden Studien während der gesamten Studiendauer verboten.
- **Stabile Anwendung von Emollienzien:** In beiden Studien sollten die Patientinnen und Patienten ihre Basistherapie mit Emollienzien fortführen, allerdings war die Initiierung einer Therapie mit verschreibungspflichtigen Emollienzien oder der Wechsel des Emolliens nicht erlaubt.

Gemäß G-BA wird jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass im Rahmen von BSC eine topische Basistherapie zur Hautpflege, TCS sowie eine UV-B-Fototherapie zum Einsatz kommen können. Des Weiteren sollte eine Therapieanpassung (z. B. verschiedene Dosierungen der TCS) vorgenommen werden, sofern diese für die Patientinnen und Patienten indiziert ist. Damit waren zentrale Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in den Studien nicht oder nur eingeschränkt erlaubt (zur detaillierten Begründung des Studienausschlusses siehe Dossierbewertung A23-24 [1]).

Insgesamt konnten die aufgeführten Kritikpunkte weder in der Stellungnahme des pU [3] noch in der mündlichen Anhörung [4] behoben werden. Aus diesem Grund bleibt die bereits in der Dossierbewertung getroffene Einschätzung einer unzureichenden Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Unabhängig davon konnte der pU zudem in der mündlichen Anhörung keine Angaben dazu liefern, wie viele Patientinnen und Patienten ihre stark bis sehr stark wirksamen TCS im Vorfeld der Studie runterdosieren mussten.

Auftragsgemäß werden die Studien PRIME und PRIME2 in den nachfolgenden Textabschnitten 2.1 bis 2.3 beschrieben und die Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 1: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
LIBERTY-PN PRIME (PRIME ^c)	ja	ja	nein	ja [5,6]	ja [7,8]	ja [9]
LIBERTY-PN PRIME2 (PRIME2 ^c)	ja	ja	nein	ja [10,11]	ja [12,13]	ja [9]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.1 Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studien PRIME und PRIME2.

Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PRIME	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (18–80 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer PN (PN- Läsionen ≥ 20 ; Worst Itch Score ≥ 7) ^b , diagnostiziert ≥ 3 Monate vor Studieneinschluss und mit unzureichendem Ansprechen ^c auf mittelstarke bis sehr starke TCS	Dupilumab + Hintergrundtherapie (N = 75) Placebo + Hintergrundtherapie (N = 76)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 2 bis 4 Wochen ▪ Behandlung: 24 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 12 Wochen^d 	58 Studienzentren in Argentinien, China, Frankreich, Japan, Korea, Mexiko, Russland und USA 12/2019–11/2021 ^e	primär: Verbesserung des WI-NRS ≥ 4 Punkte zu Woche 24 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
PRIME2	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (18–80 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer PN (PN- Läsionen ≥ 20 ; Worst Itch Score ≥ 7) ^b , diagnostiziert ≥ 3 Monate vor Studieneinschluss und mit unzureichendem Ansprechen ^c auf mittelstarke bis sehr starke TCS	Dupilumab + Hintergrundtherapie (N = 78) Placebo + Hintergrundtherapie (N = 82)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 2 bis 4 Wochen ▪ Behandlung: 24 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 12 Wochen^d 	55 Studienzentren in Chile, Frankreich, Italien, Kanada, Portugal, Südkorea, Spanien, Taiwan, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich 01/2020–08/2021 ^e	primär: Verbesserung des WI-NRS ≥ 4 Punkte zu Woche 12 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 G.</p> <p>b. Gemäß Studienprotokoll mussten die Patientinnen und Patienten in den 7 Tagen vor Behandlungsbeginn eine durchschnittliche Punktzahl von mindestens 7 auf der WI-NRS angegeben haben. Zur Berechnung des Durchschnitts mussten Werte für 4 von 7 Tagen vorliegen. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten ein Minimum von insgesamt 20 PN-Läsionen an beiden Beinen und / oder beiden Armen und / oder Rumpf bei Screening und an Tag 1 aufweisen.</p> <p>c. Unzureichendes Ansprechen auf TCS ist definiert als eine fehlgeschlagene 2-wöchige Therapie mit mittelstarken bis sehr starken TCS (\pm TCI soweit erforderlich) in der Vergangenheit oder wenn die Anwendung von TCS medizinisch nicht ratsam waren. Trotz dieser Therapie wurde eine Remission oder eine geringe Krankheitsaktivität (vergleichbar mit IGA PN-S Score von ≤ 2 [≤ 19 Läsionen]) weder erreicht noch beibehalten.</p> <p>d. UEs wurden bis zu 98 Tage nachbeobachtet.</p> <p>e. gemäß Studienbericht erste Visite der ersten Patientin / des ersten Patienten sowie letzte Visite zum Behandlungsende nach 24 Wochen. Gemäß Addendum zum Studienbericht fand die letzte Visite der letzten Patientin / des letzten Patienten zum Studienende für die Studie PRIME 02/2022 und für die Studie PRIME2 11/2021 statt. Die Addenda umfassen die Follow-up Daten von Woche 24 bis 36.</p> <p>IGA PN-S: Investigator Global Assessment for PN Stage; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PN: Prurigo nodularis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCI: topischen Calcineurin-Inhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; WI-NRS: Worst Itching Intensity-Numeric Rating Scale</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
PRIME	Dupilumab 600 mg s. c. an Tag 1, danach 300 mg s. c. alle 2 Wochen	Placebo s. c. an Tag 1, danach alle 2 Wochen
	Individuelle Dosisanpassungen waren nicht erlaubt ^a	
	<p>Hintergrundtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fakultative Fortführung einer stabilen Behandlung (1-mal oder 2-mal täglich) mit schwach bis mittelstark wirksamen TCS oder TCI ab 2 Wochen vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bei Behandlung mit stark bis sehr stark wirksamen TCS mussten diese im Vorfeld der Studie runterdosiert werden. ▫ Keine Initiierung einer Therapie mit TCS oder TCI während der Screeningphase; keine Veränderung des verwendeten Präparats, der Dosierung oder der Frequenz; Lediglich auf Läsionen, die bereits abgeheilt waren, mussten TCS nicht weiter appliziert werden. ▪ obligatorische Anwendung von Emollients an mindestens 5 der 7 Tagen vor Behandlungsbeginn bis zum Studienende 1-mal oder 2-mal täglich^b; Die Initiierung eines verschreibungspflichtigen oder der Wechsel des Emollients war während der Studie nicht erlaubt. ▪ Eine Notfalltherapie (Rescue-Therapie) mit stark und sehr stark wirksamen TCS oder TCI war z. B. bei unerträglichen Symptomen indiziert und sollte nach Möglichkeit frühestens 14 Tage nach Behandlungsbeginn eingeleitet werden. Die Studienbehandlung durfte fortgeführt werden. <p>Nicht erlaubte Vor- (4 Wochen vor Screening) und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische immunsuppressive / immunmodulierende Arzneimittel (z. B. systemische Glukokortikoide, Ciclosporin, Interferon-γ, Methotrexat) ▪ intraläsionale Kortikosteroid-Injektionen, Kryotherapie ▪ Fototherapie, einschließlich Solariumbesuch ▪ Naltrexon oder andere Opioidantagonisten ▪ Gabapentin, Pregabalin, Thalidomid ▪ ausschließlich bezogen auf die Vorbehandlung: Biologika^c und Lebendimpfstoffe ▪ ausschließlich bezogen auf die Begleitbehandlung: andere monoklonale Antikörper <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminika, in stabiler Dosierung (ausgenommen zur Behandlung von AD oder PN) ▪ in stabiler Dosierung ab ≥ 3 Monate vor dem Screening: Paroxetin, Fluvoxamin oder andere SSRIs, SNRIs, Amitriptylin oder andere tri- oder tetrazyklische Antidepressiva 	
PRIME2	siehe Studie PRIME	
	<p>a. Die Studienmedikation konnte bei Verdachtsfällen von unerwünschten Ereignissen unterbrochen werden. Sofern mehr als 2 aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, erfolgte der Abbruch der Studienbehandlung.</p> <p>b. Diskrepante Angaben im Studienprotokoll: Gemäß Studienprotokoll durften Emollients und andere Produkte mit juckreizlinderndem Effekt nicht fortgeführt bzw. angewendet werden. Verschreibungspflichtige Emollients und solche mit bestimmten Zusätzen (wie z. B. Ceramid, Hyaluronsäure, Urea, Menthol, Polidocanol oder Filaggrin abbauende Produkte) konnten jedoch eingesetzt werden, wenn diese bereits vor dem Screening stabil angewendet wurden.</p> <p>c. Alle Stoffe, die eine Zell-Depletion bewirken, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Rituximab, innerhalb von 6 Monaten vor Screening; Omalizumab innerhalb von 5 Monaten vor Screening; andere immunmodulierende Biologika innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt) oder 16 Wochen vor Screening (je nachdem was länger war).</p> <p>AD: atopische Dermatitis; PN: Prurigo nodularis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TCI: topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>	

Eine ausführliche Charakterisierung der beiden doppelblinden, randomisierten Studien PRIME und PRIME2 sowie eine detaillierte Beschreibung der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (Einschränkung der Hintergrundtherapie, Verbot der UV-B-Fototherapie und stabile Anwendung von Emollienzien) finden sich in der Dossierbewertung A23-24 [1].

Patientencharakteristika

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den Studien PRIME und PRIME2.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	PRIME		PRIME2	
	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo
	N ^a = 75	N ^a = 76	N ^a = 78	N ^a = 82
Alter [Jahre], MW (SD)	49 (17)	51 (16)	51 (16)	47 (15)
Geschlecht [w / m], %	69 / 31	63 / 37	67 / 33	62 / 38
Krankheitsdauer: Zeit seit Diagnose [Jahre]				
MW (SD)	6,0 (7,6)	5,4 (6,2)	5,4 (6,9)	5,5 (7,0)
Krankheitsdauer: Zeit seit Diagnose, n (%)				
< 3 Jahre	32 (43)	37 (49)	40 (51)	40 (49)
≥ 3 Jahre	43 (57)	39 (51)	38 (49)	42 (51)
Region, n (%)				
Asien	27 (36)	23 (30)	20 (26)	23 (28)
Lateinamerika	19 (25)	22 (29)	6 (8)	8 (10)
Osteuropa	11 (15)	11 (14)	6 (8)	5 (6)
westliche Länder	18 (24)	20 (26)	46 (59)	46 (56)
Abstammung, n (%)				
weiß	35 (47)	45 (59)	48 (62)	48 (59)
schwarz oder afroamerikanisch	8 (11)	3 (4)	3 (4)	5 (6)
asiatisch	29 (39)	25 (33)	25 (32)	27 (33)
andere	3 (4) ^b	3 (4) ^b	2 (3) ^b	2 (2) ^b
topische Vortherapie, n (%)				
TCS	74 (99)	75 (99)	77 (99)	80 (98)
TCI	9 (12)	12 (16)	6 (8)	8 (10)
TCS/TCI zu Baseline, n (%)				
ja	47 (63)	45 (59)	44 (56)	46 (56)
nein	28 (37)	31 (41)	34 (44)	36 (44)
atopische Komorbiditäten, n (%)				
jegliche atopische Komorbidität	33 (44)	28 (37)	34 (44)	40 (49)
atopische Dermatitis	7 (9)	6 (8)	13 (17)	15 (18)
allergische Rhinitis	19 (25)	16 (21)	22 (28)	18 (22)
allergische Rhinokonjunktivitis	8 (11)	9 (12)	2 (3)	4 (5)
Asthma	13 (17)	9 (12)	13 (17)	10 (12)
Lebensmittelallergie	2 (3)	4 (5)	7 (9)	5 (6)
Therapieabbruch, n (%) ^c	1 (1)	16 (21)	2 (3)	25 (30)
Studienabbruch, n (%) ^d	3 (4)	11 (14)	5 (6)	24 (29)

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	PRIME		PRIME2	
	Dupilumab N ^a = 75	Placebo N ^a = 76	Dupilumab N ^a = 78	Placebo N ^a = 82
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren in der Studie PRIME: Widerruf Einwilligung (0 % vs. 11 %), fehlende Wirksamkeit (0 % vs. 7 %), UE (0 % vs. 4 %) und in der Studie PRIME2: fehlende Wirksamkeit (1 % vs. 13 %), Widerruf Einwilligung (1 % vs. 12 %), UE (0 % vs. 2 %).</p> <p>d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren in der Studie PRIME: Widerruf Einwilligung (4 % vs. 13 %), UE (0 % vs. 1 %) und in der Studie PRIME2: Widerruf Einwilligung (6 % vs. 26 %), UE (0 % vs. 2 %).</p> <p>m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TCI: topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>				

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind zwischen den Studien PRIME und PRIME2 sowie zwischen deren Studienarmen weitgehend vergleichbar. Lediglich der Anteil an weißen Patientinnen und Patienten unterscheidet sich geringfügig zwischen den Studienarmen der Studie PRIME (47 % vs. 59 % im Interventions- vs. Kontrollarm). Zudem wurden in die Studie PRIME2 im Vergleich zur Studie PRIME über doppelt so viele Patientinnen und Patienten aus westlichen Ländern eingeschlossen. Nahezu alle Patientinnen und Patienten beider Studien hatten zuvor eine Vortherapie mit TCS und etwa 10 % eine Vortherapie mit topischen Calcineurin-Inhibitoren (TCI). Diese topische Therapie mit TCS / TCI bestand zu Baseline jedoch nur bei etwa 60 % der Patientinnen und Patienten in der Studie PRIME und 56 % in der Studie PRIME2.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch war in beiden Studien im Kontrollarm mit 21 % für die Studie PRIME bzw. 30 % für die Studie PRIME2 deutlich höher als im Interventionsarm mit 1 % bzw. 3 %. Die beiden häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren im Kontrollarm der Widerruf der Einwilligung und die fehlende Wirksamkeit. Auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch war in beiden Studien im Vergleichsarm deutlich höher als im Interventionsarm.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 5 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
PRIME	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik – Juckreiz (erhoben mittels Worst Itching Intensity-Numeric Rating Scale [WI-NRS])
 - Symptomatik – Hautschmerz (erhoben mittels Skin Pain NRS)
 - Symptomatik – Schlafqualität (erhoben mittels Sleep Quality NRS)
 - Symptomatik – Läsionen (erhoben als ein Bestandteil des Prurigo Activity Scores [PAS])
 - Angstsymptomatik und depressive Symptomatik (erhoben mittels Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS])
 - Gesundheitszustand
 - Patient Global Impression of Change (PGIC)
 - Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)
 - Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 G) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität ^a	Symptomatik – Juckreiz (WI-NRS)	Symptomatik – Hautschmerz (Skin Pain NRS)	Symptomatik – Schlafqualität (Sleep Quality NRS)	Symptomatik – Läsionen ^b	Angstsymptomatik und depressive Symptomatik (HADS)	Gesundheitszustand (PGIC, EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs	Augenerkrankungen (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs
PRIME	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d
PRIME2	nein ^e	nein ^f	nein ^f	nein ^f	nein ^e	nein ^e	nein ^e	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^d

a. Todesfälle wurden im Rahmen unerwünschter Ereignisse erhoben.
b. operationalisiert als 100 % abgeheilte Läsionen; Anteil abgeheilter Läsionen wird als 1 Item durch die Ärztin / den Arzt als Bestandteil des Prurigo Activity Scores (PAS) erfasst
c. gemäß Angabe des pU ohne Ereignisse, die dem PT Neurodermitis, welches die LLT Prurigo nodularis und LLT Prurigo nodularis Schub beinhaltet, zugeordnet sind
d. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in den relevanten Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.
e. keine geeigneten Daten für PRIME2; Auf Ebene der IPD-Metaanalyse ergeben sich jedoch ausreichend geeignete Daten, siehe nachfolgender Text sowie Abschnitt 2.2.2
f. keine geeigneten Daten für PRIME2 und für die IPD-Metaanalyse, siehe nachfolgender Text sowie Abschnitt 2.2.2

DLQI: Dermatology Life Quality Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; LLT: Lowest Level Term; NRS: Numerical Rating Scale; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WI: Worst Itch Intensity

Anmerkungen zu Endpunkten

Symptomatik – Juckreiz (WI-NRS), Symptomatik – Hautschmerz (Skin Pain NRS) und Symptomatik – Schlafqualität (Sleep Quality NRS)

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

Schlaf. Die Erhebung aller 3 Skalen erfolgte in den Studien PRIME und PRIME2 über das Behandlungsende (Woche 24) hinaus bis zum Studienende (Woche 36) täglich über ein elektronisches Patiententagebuch. In die Auswertungen des pU gehen bis Woche 24 die wöchentlichen Mittel der jeweiligen Instrumente ein.

Für die vorliegende Bewertung wird die präspezifizierte Responderanalyse mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 herangezogen. Für die Skin Pain NRS sowie für die Sleep Quality NRS werden die vom pU im Dossier vorgelegten post hoc Responderanalysen mit einer Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 24 herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [14] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU vorgelegten Responsekriterien entsprechen somit den Anforderungen.

Symptomatik – Läsionen

Der Prurigo Activity Score Score (PAS) ist ein Instrument zur ärztlichen Einschätzung der PN-Läsionen, welches sich aus 5 Items zusammensetzt. Dabei bewertet die Ärztin / der Arzt die Art der Läsionen (Item 1), die geschätzte Anzahl der Läsionen (Item 2), die Verteilung der Läsionen auf Bereiche des Körpers (Item 3), die exakte Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Körperbereich (Item 4) sowie die Verkrustung (Item 5a) und Abheilung der Läsionen (Item 5b). Die Erhebung erfolgte zu Woche 0, 4, 8, 12, 24 und zu Woche 36. Der pU legt Auswertungen für den Anteil an Patienten mit ≥ 75 % und mit 100 % abgeheilten Läsionen zu Woche 24 (Item 5b) sowie die Veränderung der Anzahl an Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers (Item 4) zu Woche 24 vor.

Für die vorliegende Bewertung wird der Anteil an Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen zu Woche 24 (Behlungsende) herangezogen. Dies bedeutet eine vollständige Abheilung der äußerlichen Anzeichen (d. h. 100 % im Vergleich zum Ausgangswert) und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Angstsymptomatik (HADS-A) und depressive Symptomatik (HADS-D)

Die HADS ist ein patientenberichtetes Instrument zur Erfassung des Schweregrades von Angstzuständen und einer depressiven Symptomatik während der vergangenen Woche [15-17]. Das Instrument wird bei unterschiedlichen Indikationen eingesetzt, die mit diesen Symptomen einhergehen. Die Skala besteht aus 14 Fragen, die sich zu 2 Subskalen (Angstsymptomatik [HADS-A] und depressive Symptomatik [HADS-D]) mit jeweils 7 Items gruppieren. Die Fragen zu den beiden Subskalen wechseln sich im Fragebogen ab. Alle Fragen werden auf Likert-Skalen von 0 bis 3 beantwortet, wobei 0 den Normalzustand und 3 die höchste Angst- oder Depressionsstufe anzeigt. Die HADS-Subskalen können jeweils Werte von

0 bis 21 Punkten annehmen. Ein Score von 0 bis 7 Punkten wird dabei jeweils als Normalzustand interpretiert, 8 bis 10 Punkte geben einen Hinweis auf Angstzustände bzw. Depression, und Werte ≥ 11 zeigen das wahrscheinliche Vorhandensein dieser Störungen an [16]. Der Fragebogen wurde zu Woche 0, 12, 24 (Behandlungsende) und zu Woche 36 (Studienende) erhoben.

Für die beiden Subskalen HADS-A und HADS-D wird jeweils die vom pU im Dossier vorgelegte, post hoc definierte Responderanalyse mit einer Verbesserung um $\geq 3,15$ Punkte zu Woche 24 herangezogen. Dieses Responsekriterium entspricht 15 % der Skalenspannweite der Subskalen.

Gesundheitszustand (PGIC)

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mit der die Patientin oder der Patient auf einer 7 Punkte umfassenden Skala (von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“) die gesamte Änderung der Erkrankung seit Beginn der Behandlung bewerten soll. Die Erhebung des PGIC erfolgte zu Woche 4, 8, 12 und 24. Der pU legt in seinem Dossier unter anderem Responderanalysen vor, bei der die beste Bewertung der Veränderung („sehr viel besser“ [0]), die beiden besten Bewertungen der Veränderung („besser“ [1] oder „sehr viel besser“ [0]) oder die beiden schlechtesten Bewertungen der Veränderung („schlechter“ [5] oder „sehr viel schlechter“ [6]) dargestellt werden. Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die ihren Gesundheitszustand zu Woche 24 als „sehr viel besser“ oder „viel besser“ im Vergleich zu Behandlungsbeginn einschätzten, herangezogen.

Gesundheitszustand (PGIS)

Der PGIS besteht aus einer einzigen Frage mit der die Patientin oder Patient die Schwere ihrer/seiner Erkrankung innerhalb der letzten Woche anhand einer 4-stufigen Skala (von 1 = „keine“ bis 4 = „schwer“) bewerten soll. Die Erhebung des PGIS erfolgte beim Screening sowie zu Woche 0, 4, 8, 12 und 24. Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PGIS von 1 (keine) bzw. mit einem PGIS von 1 oder 2 (keine oder mild) zu Woche 24 sowie die Veränderung des PGIS zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert vor. Da in der vorliegenden Indikation das Ziel der Therapie eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist, wird anstelle der Anteile mit einem definierten Gesundheitszustand die Veränderung des PGIS zu Woche 24 herangezogen.

Anmerkungen zu den vorgelegten Analysen

Geplante Dauer der Nachbeobachtung nach Therapie- und Studienabbruch

Bei Patientinnen und Patienten, die ihre Therapie vorzeitig abbrechen (vor Beendigung der Behandlungsphase von 24 Wochen), wurde schnellstmöglich nach Behandlungsabbruch eine vorgezogene Abschlussvisite durchgeführt. Hierbei wurden analog zur eigentlichen

Abschlussvisite alle Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Gleichzeitig wurden die Patientinnen und Patienten aufgefordert an allen noch ausstehenden Studienvisiten und Erhebungen (insbesondere der Erhebung unerwünschter Ereignisse) gemäß Plan teilzunehmen.

Bei Patientinnen und Patienten, die nicht nur die Therapie, sondern die Studie abbrechen, wurde analog zum Vorgehen bei einem Therapieabbruch schnellstmöglich nach Studienabbruch eine vorgezogene Abschlussvisite durchgeführt. Gleichzeitig wurde den Patientinnen und Patienten der Wert ihrer Studienteilnahme verdeutlicht und versucht sie davon zu überzeugen, weiter an den Erhebungen der Studie teilzunehmen.

Für die Auswertungen in Modul 4 G berücksichtigt der pU alle Daten, einschließlich der Daten welche nach Studienabbruch und / oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie erfasst wurden. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden für die Analyse stetiger Endpunkte mittels multipler Imputation (MI) ersetzt und für die Analyse dichotomer Endpunkte als Non-Responder gewertet (Non-Responder-Imputation [NRI]). Diese Auswertung war als eine von 3 ergänzenden Analysen im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

Hoher und zwischen den Studienarmen diskrepanter Anteil an fehlenden Werten

Aus den Angaben des pU geht hervor, dass für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Auswertungszeitpunkt 24 Wochen in relevantem Ausmaß Werte fehlen und ersetzt wurden. Für die Studie PRIME2 ist der Anteil jeweils so hoch, dass mit Ausnahme des PGIS keine verwertbaren Daten vorliegen (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.2.2). Auf Ebene der IPD-Metaanalyse ergeben sich jedoch (bis auf die 3 Endpunkte Juckreiz, Hautschmerz und Schlafqualität [NRS]) ausreichend geeignete Daten (siehe Abschnitt 2.2.2).

Keine Angaben zur Beobachtungsdauer

Wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, hat ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten beider Studien die Therapie und die Studie abgebrochen, wobei im Kontrollarm jeweils deutlich mehr Patientinnen und Patienten abbrechen als im Interventionsarm. Angaben liegen zu Behandlungsdauern, jedoch nicht zu Beobachtungsdauern (insgesamt und endpunktspezifisch) vor. Insbesondere für die Studie PRIME2 ist der Unterschied im Anteil der Studienabbrecher zwischen den Studienarmen allerdings so hoch (23 %), dass unklar ist, ob die Beobachtungsdauern nicht ebenfalls in einem relevanten Umfang voneinander abweichen. Für die Studie PRIME2 sind die Auswertungen der UEs daher nicht verwertbar. Auf Ebene der IPD-Metaanalyse ergeben sich jedoch ausreichend geeignete Daten (siehe Abschnitt 2.2.2).

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität ^a	Symptomatik – Juckreiz (WI-NRS)	Symptomatik – Hautschmerz (Skin Pain NRS)	Symptomatik – Schlafqualität (Sleep Quality NRS)	Symptomatik – Läsionen ^b	Angstsymptomatik und depressive Symptomatik (HADS)	Gesundheitszustand (PGIC, EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs	Augenerkrankungen (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs
PRIME	N	H ^d	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^d	H ^d	H ^d	–
PRIME2	N	– ^f	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g	H ^e	– ^g	– ^f	– ^f	– ^f	–
IPD-Meta-analyse	N	H ^d	– ^g	– ^g	– ^g	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^d	H ^d	H ^d	–

a. Todesfälle wurden im Rahmen unerwünschter Ereignisse erhoben.
b. operationalisiert als 100 % abgeheilte Läsionen; Anteil abgeheilter Läsionen wird als 1 Item durch die Ärztin / den Arzt als Bestandteil des Prurigo Activity Scores (PAS) erfasst
c. gemäß Angabe des pU ohne Ereignisse, die dem PT Neurodermitis, welches die LLT Prurigo nodularis und LLT Prurigo nodularis Schub beinhaltet, zugeordnet sind
d. potenziell informative Zensurierung aufgrund unterschiedlicher Anteile an Studienabbrüchen und Studienabbruchgründen
e. großer Unterschied in den Anteilen ersetzter Werte zwischen beiden Armen
f. keine verwertbaren Daten aufgrund potenziell informativer Zensurierung aufgrund unterschiedlicher Anteile an Studienabbrüchen und Studienabbruchgründen
g. keine verwertbaren Daten aufgrund des zu großen Unterschieds in den Anteilen ersetzter Werte zwischen beiden Armen

DLQI: Dermatology Life Quality Index; H: hoch; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IPD: individuelle Patientendaten; LLT: Lowest Level Term; N: niedrig; NRS: Numerical Rating Scale; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WI: Worst Itch Intensity

In der Studie PRIME wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten als hoch eingestuft. Für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind der Grund hierfür die hohen und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanten Anteile

an ersetzten Werten (1,3 % im Interventionsarm vs. 14,5 % bis 21,1 % im Kontrollarm). Für den Endpunkt Gesamtmortalität, der über die Erhebung der UEs erfasst wurde, und die Endpunkte der Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft.

In der Studie PRIME2 liegen für alle Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Gesundheitszustand (PGIS) keine verwertbaren Daten vor, da der Unterschied in den Anteilen ersetzter Werte zwischen beiden Armen (3,8 % im Interventionsarm vs. 24,4 % bis 29,3 % im Kontrollarm) bzw. der Unterschied im Anteil der Studienabbrecher zwischen den Behandlungsarmen zu hoch ist, wobei unklar ist, ob die Beobachtungsdauern nicht ebenfalls in einem relevanten Umfang voneinander abweichen. Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (PGIS), für den die stetige Auswertung (Veränderung des PGIS zu Woche 24) mit multipler Imputation herangezogen wird, wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der hohen und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanten Anteile an ersetzten Werten (3,8 % im Interventionsarm vs. 24,4 % im Kontrollarm) als hoch eingestuft.

Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Studien PRIME und PRIME2 und da über den großen Unterschied in den Anteilen fehlender bzw. ersetzter Werte hinaus keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen, kann das Verzerrungspotenzial in der vorliegenden Situation nicht nur auf Einzelstudienebene, sondern zusätzlich für die Ergebnisse der individuellen Patientendaten(IPD)-Metaanalyse bestimmt werden. Dabei werden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials nicht die Anteile fehlender bzw. ersetzter Werte der einzelnen Studien, sondern der zusammengefassten Metaanalyse betrachtet. Dadurch ergeben sich folgende Konstellationen: Bei der IPD-Metaanalyse wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten als hoch eingestuft. Für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind der Grund hierfür die hohen und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanten Anteile an ersetzten Werten (2,6 % im Interventionsarm vs. 19,6 % bis 20,3 % im Kontrollarm). Für den Endpunkt Gesamtmortalität und die Endpunkte der Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Jedoch sind die Daten für die Endpunkte Juckreiz, Hautschmerz und Schlafqualität auch in der Metaanalyse weiterhin nicht verwertbar, da der Unterschied in den Anteilen ersetzter Werte zwischen beiden Armen zu hoch ist (2,6 % im Interventionsarm vs. 25,3 % im Kontrollarm).

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 8 und Tabelle 9 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dupilumab gegenüber Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Forest Plots zu den dargestellten Metaanalysen befinden sich in Anhang A. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Dupilumab		Placebo		Placebo vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b					
PRIME	75	0 (0)	76	0 (0)	–
PRIME 2	78	0 (0)	82	0 (0)	– ^c
Morbidität					
Symptomatik					
Juckreiz (Verbesserung um ≥ 4 Punkte) ^{d, e}					
PRIME	75	48 (64,0)	76	19 (25,0)	2,77 [1,71; 4,48]; < 0,001
PRIME2			keine verwertbaren Daten ^c		
Gesamt					– ^c
Hautschmerz (Verbesserung $\geq 1,5$ Punkte) ^{f, e}					
PRIME	75	63 (84,0)	76	39 (51,3)	1,62 [1,25; 2,09]; < 0,001
PRIME2			keine verwertbaren Daten ^c		
Gesamt					– ^c
Schlafqualität (Verbesserung $\geq 1,5$ Punkte) ^{g, e}					
PRIME	75	45 (60,0)	76	24 (31,6)	2,12 [1,41; 3,19]; < 0,001
PRIME2			keine verwertbaren Daten ^c		
Gesamt					– ^c
Läsionen ^{h, e}					
PRIME	75	11 (14,7)	76	2 (2,6)	6,03 [1,24; 29,34]; 0,026
PRIME2	78	17 (21,8)	82	3 (3,7)	– ^c
Gesamt	153	28 (18,3)	158	5 (3,2)	6,69 [2,22; 20,17]; < 0,001
Angstsymptomatik (HADS-A, Verbesserung $\geq 3,15$ Punkte) ^{i, e}					
PRIME	75	29 (38,7)	76	16 (21,1)	2,02 [1,17; 3,50]; 0,0121
PRIME2	78	36 (46,2)	82	17 (20,7)	– ^c
Gesamt	153	65 (42,5)	158	33 (20,9)	2,08 [1,44; 3,00]; < 0,001
depressive Symptomatik (HADS-D, Verbesserung $\geq 3,15$ Punkte) ^{i, e}					
PRIME	75	21 (28)	76	12 (15,8)	1,86 [0,93; 3,74]; 0,081
PRIME2	78	24 (30,8)	82	12 (14,6)	– ^c
Gesamt	153	45 (29,4)	158	24 (15,2)	2,12 [1,32; 3,40]; 0,002

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dupilumab		Placebo		Placebo vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitszustand					
PGIC ^{i, d}					
PRIME	75	64 (85,3)	76	28 (36,8)	2,25 [1,66; 3,04]; < 0,001
PRIME2	78	61 (78,2)	82	31 (37,8)	– ^c
Gesamt	153	125 (81,7)	158	59 (37,3)	2,28 [1,82; 2,86]; < 0,001
EQ-5D VAS (Verbesserung ≥ 15 Punkte) ^{k, e}					
PRIME	75	31 (41,3)	76	13 (17,1)	2,50 [1,30; 4,82]; 0,006
PRIME2	78	35 (44,9)	82	23 (28,0)	– ^c
Gesamt	153	66 (43,1)	158	36 (22,8)	2,01 [1,39; 2,92]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1) ^{l, e}					
PRIME	75	20 (26,7)	76	13 (17,1)	1,52 [0,78; 2,96]; 0,219
PRIME2	78	17 (21,8)	82	4 (4,9)	– ^c
Gesamt	153	37 (24,2)	158	17 (10,8)	2,39 [1,31; 4,34]; 0,004
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^m					
PRIME	75	52 (69,3)	75	44 (58,7)	–
PRIME2	77	47 (61)	82	44 (53,7)	–
SUEs ^m					
PRIME	75	5 (6,7)	75	7 (9,3)	0,71 [0,24; 2,17]; 0,551
PRIME2	77	2 (2,6)	82	4 (4,9)	– ^c
Gesamt	152	7 (4,6)	157	11 (7)	0,65 [0,26; 1,64]; 0,361
Abbruch wegen UEs					
PRIME	75	0 (0)	75	3 (4)	0,13 ⁿ [0,01; 1,29]; 0,081
PRIME2	77	0 (0)	82	1 (1,2)	– ^c
Gesamt	152	0 (0)	157	4 (2,5)	0,14 ⁿ [0,02; 0,98]; 0,048
Augenerkrankungen (SOC, UEs)					
PRIME	75	2 (2,7)	75	3 (4,0)	0,67 [0,11; 3,88]; 0,652 ^o
PRIME2	77	6 (7,8)	82	2 (2,4)	– ^c
Gesamt	152	8 (5,3)	157	5 (3,2)	1,66 [0,55; 4,94]; 0,363 ^o
ergänzend: Konjunktivitis (broad CMQ) ^p					
PRIME	75	3 (4,0)	75	3 (4,0)	1,00 [0,21; 4,80]; > 0,999 ^o
PRIME2	77	5 (6,5)	82	0 (0)	– ^c
Gesamt	152	8 (5,3)	157	3 (1,9)	2,49 [0,74; 8,42]; 0,143 ^o

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dupilumab		Placebo		Placebo vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. RR [95 %-KI], p-Wert für die Einzelstudien aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach atopischer Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCl-Behandlung (ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (ja oder nein); bei der IPD-Metaanalyse gleiches Modell mit dem zusätzlichen Stratifizierungsfaktor Studie (PRIME oder PRIME2)</p> <p>b. Todesfälle wurden im Rahmen unerwünschter Ereignisse erhoben</p> <p>c. keine verwertbaren Daten für die Studie PRIME2 bzw. für die IPD-Metaanalyse der beiden Studien PRIME und PRIME2 (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2)</p> <p>d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des jeweiligen Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>e. Für den Zeitpunkt Behandlungsende (Woche 24) wurden fehlende Beobachtungen durch eine Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.</p> <p>f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des jeweiligen Scores um $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>g. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des jeweiligen Scores um $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen zu Woche 24.</p> <p>i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme (des Scores Angst [HADS-A] bzw. Depression [HADS-D]) um $\geq 3,15$ Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 21. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>j. Anteil der Patientinnen und Patienten die ihren Gesundheitszustand als sehr viel besser oder besser zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn einschätzten.</p> <p>k. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des jeweiligen Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustands.</p> <p>l. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 (keine Beeinträchtigung der Lebensqualität) zu Woche 24.</p> <p>m. ohne folgende erkrankungsbezogene Ereignisse: LLT Prurigo nodularis und LLT Prurigo nodularis Schub</p> <p>n. Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko Der p-Wert wurde über eine Normal-Approximation bestimmt.</p> <p>o. RR [95 %-KI], p-Wert: Eigene Berechnung, Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nur nach Studie. Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>p. präspezifizierte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 16 PTs (broad Conjunctivitis CMQ)</p> <p>CMQ: Customized MedDRA query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; LLT: Lowest Level Term; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCI: topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, stetig) RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Endpunktkategorie	Dupilumab			Placebo			Dupilumab vs. Placebo
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 N ^b ; MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 N ^b ; MW ^c (SE)	MD ^e [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheitszustand							
PGIS ^d							
PRIME	75	3,28 (0,45)	74; -1,64 (0,17)	76	3,29 (0,46)	65; -0,78 (0,18)	-0,75 [-0,99; -0,50]; < 0,001
PRIME2	78	3,74 (0,55)	75; -1,63 (0,18)	82	3,72 (0,48)	62; -0,89 (0,17)	-0,74 [-1,03; -0,44]; < 0,001
Gesamt	153	3,71 (0,52)	149; -1,64 (0,1)	158	3,65 (0,49)	127; -0,93 (0,1)	-0,71 [-0,90; -0,52] < 0,001 SMD: -0,88 [-1,12; -0,65]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Woche 24 basieren auf anderen Patientenzahlen.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zu Woche 24.</p> <p>c. ANCOVA-Auswertung der ITT-Population mit dem Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopischer Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCl-Behandlung (ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 1 bis 4).</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: adjustierte Mittelwertdifferenz; MW: adjustierter Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; TCl: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Kortikosteroide</p>							

Mortalität

In den Studien PRIME und PRIME2 traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

Symptomatik – Juckreiz, Symptomatik – Hautschmerz und Symptomatik – Schlafqualität

Für die Endpunkte Juckreiz (WI-NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte), Hautschmerz (Skin Pain NRS, Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte) und Schlafqualität (Sleep Quality NRS, Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte) liegen für die Metaanalyse keine verwertbaren Daten vor. Bei alleiniger Berücksichtigung der Studie PRIME zeigt sich für alle 3 aufgeführten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo.

Symptomatik – Läsionen

Für den Endpunkt Läsionen (100 % abgeheilte Läsionen) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien PRIME und PRIME2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo.

Angstsymptomatik und depressive Symptomatik

Für die Endpunkte Angstsymptomatik (HADS-A, Verbesserung um $\geq 3,15$ Punkte) und depressive Symptomatik (HADS-D, Verbesserung um $\geq 3,15$ Punkte) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien PRIME und PRIME2 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo.

Gesundheitszustand (PGIC und EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte PGIC (0 oder 1) und EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien PRIME und PRIME2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo.

Gesundheitszustand (PGIS)

Für den Endpunkt PGIS (Veränderung zu Woche 24) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien PRIME und PRIME2 ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Für den DLQI (0 oder 1) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien PRIME und PRIME2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe Abschnitt 2.2.4).

Nebenwirkungen

SUEs und Augenerkrankungen (SOC, UEs)

Für die Endpunkte SUEs und Augenerkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien PRIME und PRIME2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien PRIME und PRIME2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Auswertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Krankheitsschwere (Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis-Stage [IGA PN-S] 3 vs. IGA PN-S 4)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Tabelle 10 stellt die Subgruppenergebnisse von Dupilumab im Vergleich zu Placebo dar.

Tabelle 10: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
DLQI (0 oder 1) ^{b, c}						
Geschlecht						
PRIME						
Männer	23	12 (52,2)	28	4 (14,3)	2,86 [0,96; 8,54]	0,060
Frauen	52	8 (15,4)	48	9 (18,8)	0,99 [0,42; 2,34]	0,979
PRIME2						
Männer	26	9 (34,6)	31	2 (6,5)	— ^d	
Frauen	52	8 (15,4)	51	2 (3,9)	— ^d	
Gesamt					Interaktion:	0,034 ^e
Männer	49	21 (42,9)	59	6 (10,2)	3,89 [1,44; 10,52]	0,008
Frauen	104	16 (15,4)	99	11 (11,1)	1,61 [0,75; 3,46]	0,220
<p>a. RR [95 %-KI], p-Wert für die Einzelstudien aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach atopischer Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCl-Behandlung (ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (ja oder nein); bei der IPD-Metaanalyse gleiches Modell mit dem zusätzlichen Stratifizierungsfaktor Studie (PRIME oder PRIME2)</p> <p>b. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 (keine Beeinträchtigung der Lebensqualität) zu Woche 24.</p> <p>c. Für den Zeitpunkt Behandlungsende (Woche 24) wurden fehlende Beobachtungen durch eine Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.</p> <p>d. keine verwertbaren Daten aufgrund des großen Unterschieds in den Anteilen ersetzter Werte zwischen beiden Behandlungsarmen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2)</p> <p>e. p-Wert für den Interaktionstest basierend auf logistischer Regression mit atopischer Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCl-Behandlung (ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (ja oder nein), Geschlecht und Interaktion als feste Faktoren; bei der IPD-Metaanalyse gleiches Modell mit dem zusätzlichen festen Faktor Studie (PRIME oder PRIME2)</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; IPD: individuelle Patientendaten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TCl: topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>						

Für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) liegt in der Metaanalyse eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo. Für weibliche Patienten zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigen sich für folgende Endpunkte Vorteile von Dupilumab in der Metaanalyse: Läsionen, Angstsymptomatik und depressive Symptomatik, Gesundheitszustand (PGIC, PGIS und EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI, Subgruppe Männer) und Abbruch wegen UEs. Die Daten der Metaanalyse sind für die Endpunkte Juckreiz, Hautschmerz und Schlafqualität aufgrund der großen Unterschiede in den Anteilen ersetzter Werte zwischen den Behandlungsarmen nicht verwertbar. Bei alleiniger Betrachtung der Studie PRIME zeigt sich für diese 3 Endpunkte ein Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo.

2.3 Zusammenfassung

Insgesamt ändert sich die Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab aus der Dossierbewertung A23-24 [1] nicht.

Die nachfolgende Tabelle 11 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Dupilumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-24 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 11: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	BSC ^{b, c}	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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (Prurigo nodularis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-24_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Sanofi-Aventis Deutschland. Dupilumab (Dupixent); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 10.08.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/944/#dossier>.
3. Sanofi-Aventis Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1589: Dupilumab (Prurigo nodularis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/944/#beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Dupilumab (D-915) - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 25.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-944/2023-08-08_Wortprotokoll_Dupilumab_D-915.pdf.
5. Sanofi-Aventis. A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable (LIBERTY-PN PRIME); study EFC16459; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
6. Sanofi-Aventis. A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable (LIBERTY-PN PRIME); study EFC16459; Clinical Study Report Addendum [unveröffentlicht]. 2022.
7. 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>.

8. Sanofi-aventis Recherche & Développement. A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable [online]. [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003774-41.
9. Yosipovitch G, Mollanazar N, Stander S et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. Nat Med 2023; 29(5): 1180-1190. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-023-02320-9>.
10. Sanofi-Aventis. A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable (LIBERTY-PN PRIME2); study EFC16460; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
11. Sanofi-Aventis. A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable (LIBERTY-PN PRIME2); study EFC16460; Clinical Study Report Addendum [unveröffentlicht]. 2022.
12. 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>.
13. Sanofi-aventis Recherche & Développement. A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable [online]. [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003801-90.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
15. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. J Psychosom Res 1997; 42(1): 17-41. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3999\(96\)00216-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00216-4).
16. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. Health Qual Life Outcomes 2003; 1: 29. <https://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-1-29>.

17. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6): 361-370. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.

Anhang A Abbildungen zu Metaanalysen (Forest Plots)

A.1 Morbidität

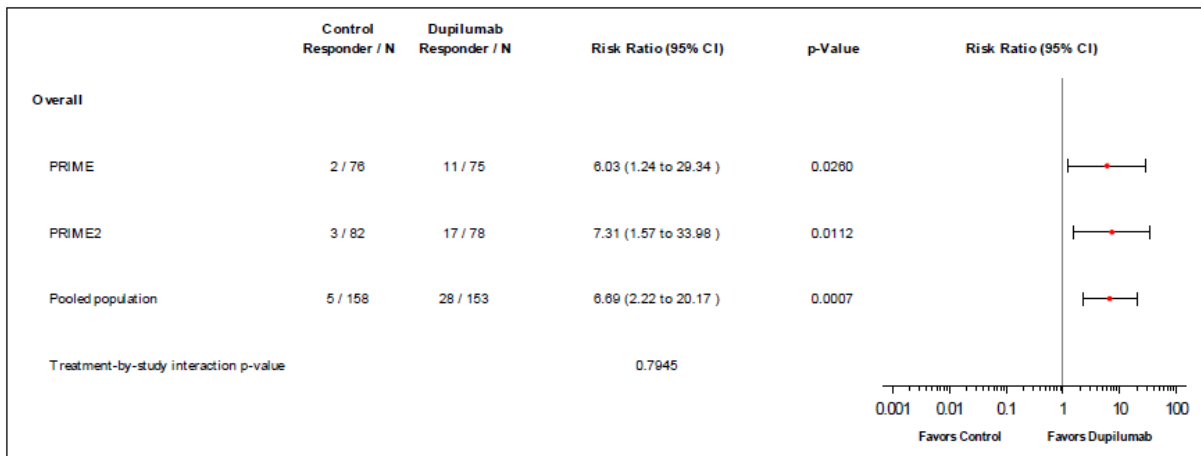


Abbildung 1: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt Läsionen; Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo

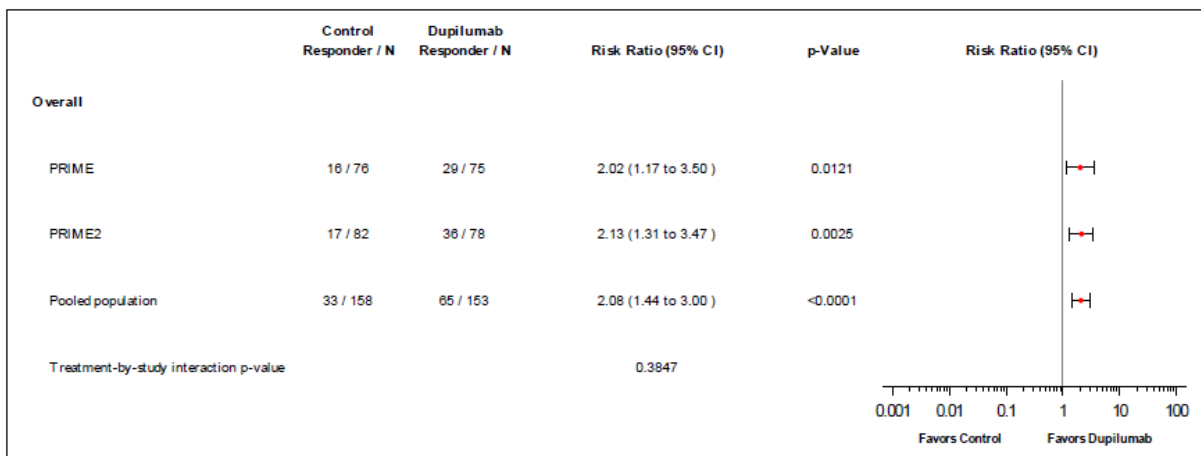


Abbildung 2: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt Angstsymptomatik (HADS-A); Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo

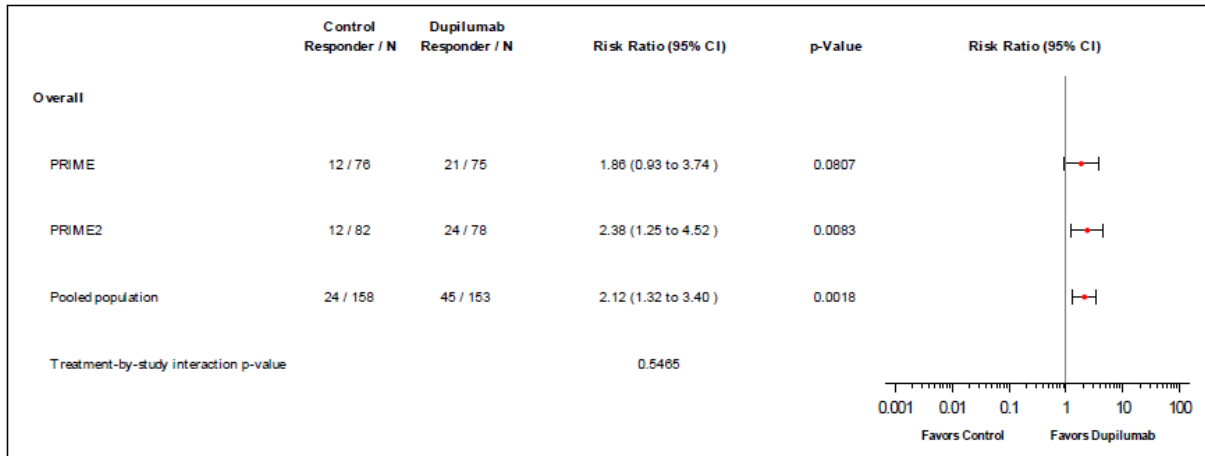


Abbildung 3: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt depressive Symptomatik (HADS-D); Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo

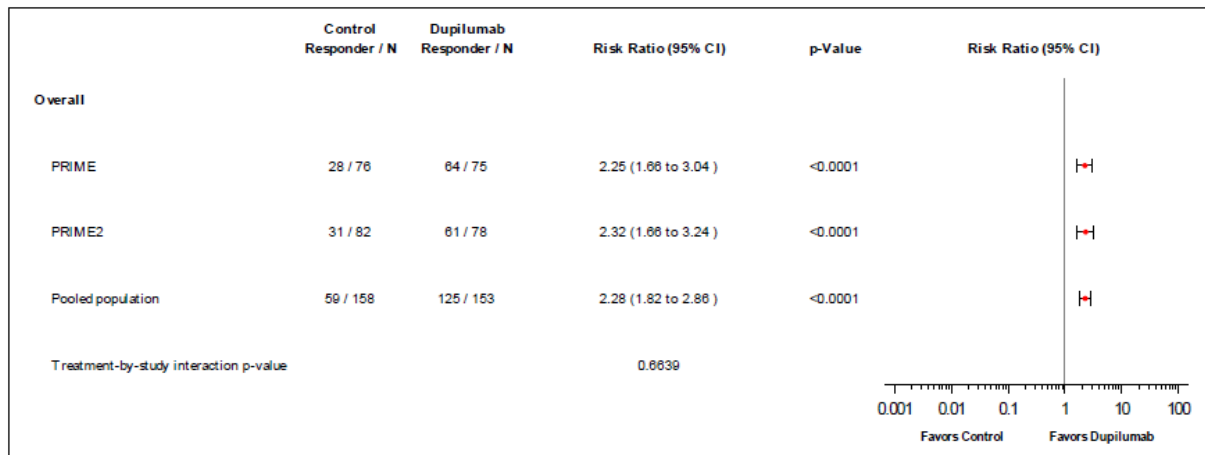


Abbildung 4: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGIC); Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo

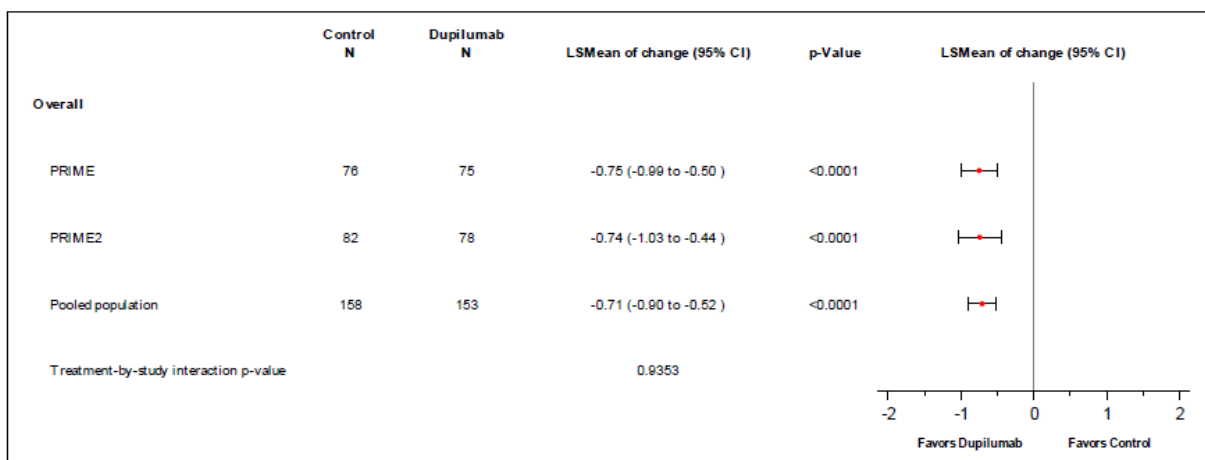


Abbildung 5: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGIS); Effektmaß: Mittelwertdifferenz; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo

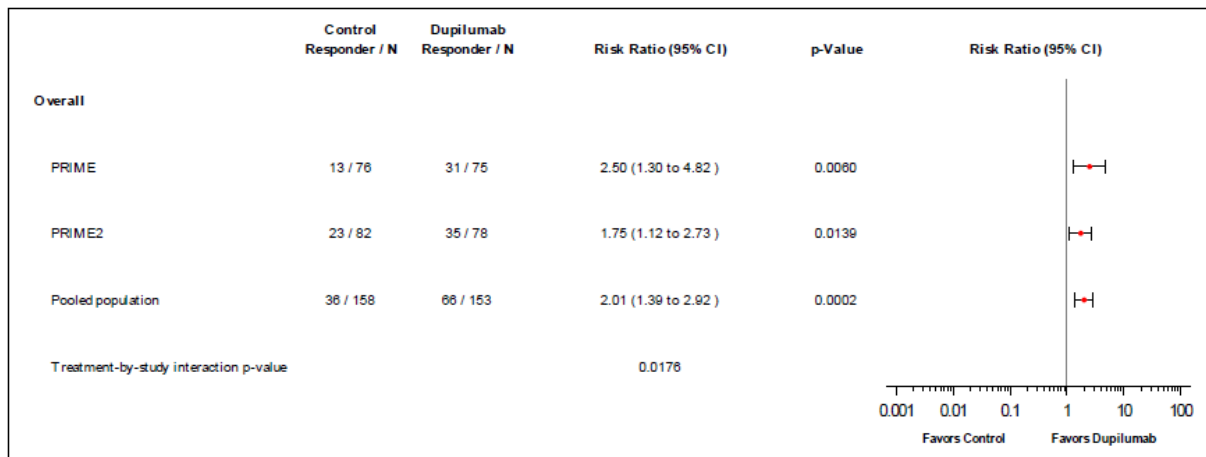


Abbildung 6: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo

A.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

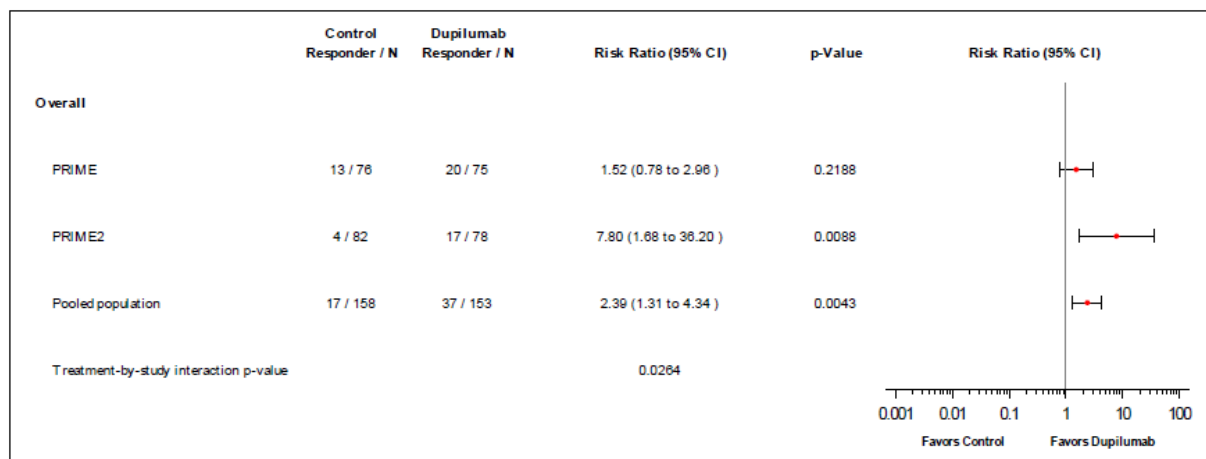


Abbildung 7: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt DLQI; Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo

A.3 Nebenwirkungen

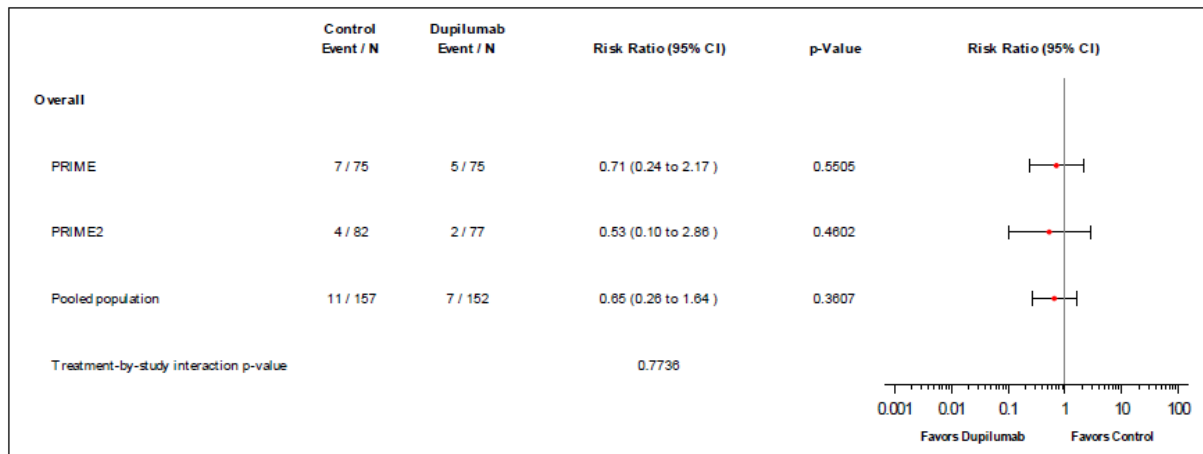


Abbildung 8: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt SUEs; Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo

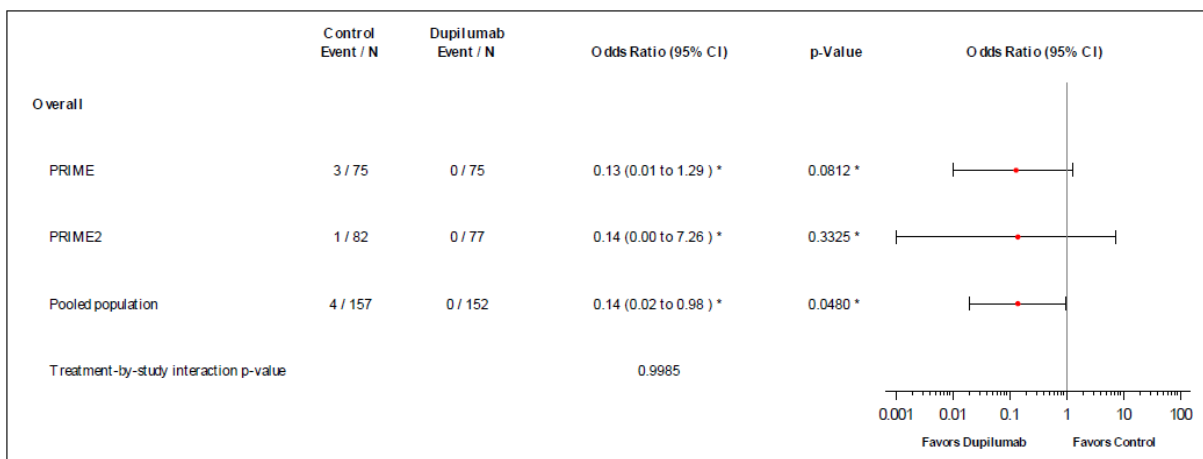


Abbildung 9: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Effektmaß: Peto-OR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo

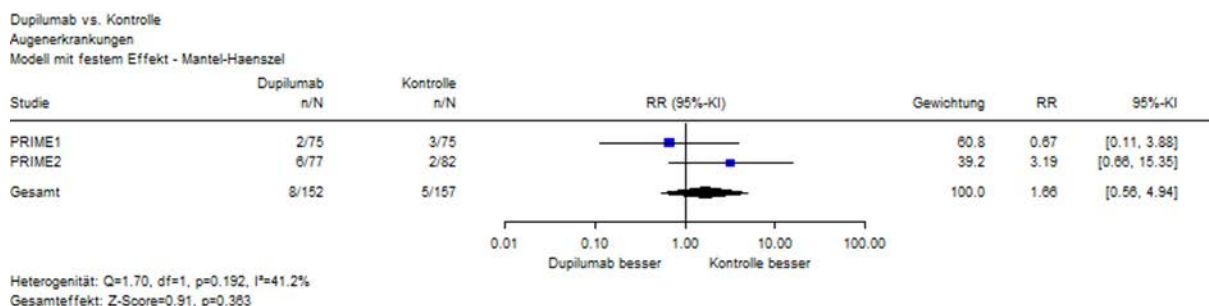


Abbildung 10: Metaanalyse für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs); Effektmaß: RR (eigene Berechnung); Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo

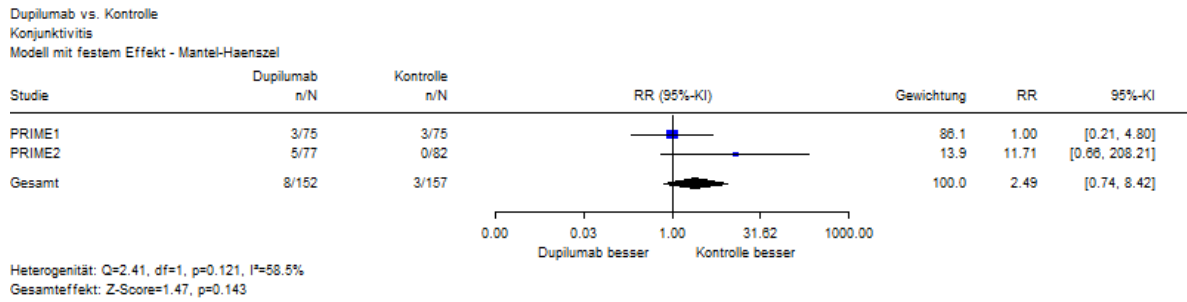


Abbildung 11: Metaanalyse für den ergänzend dargestellten Endpunkt Konjunktivitis (broad CMQ); Effektmaß: RR (eigene Berechnung); Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo

A.4 Metaanalysen nach Subgruppen

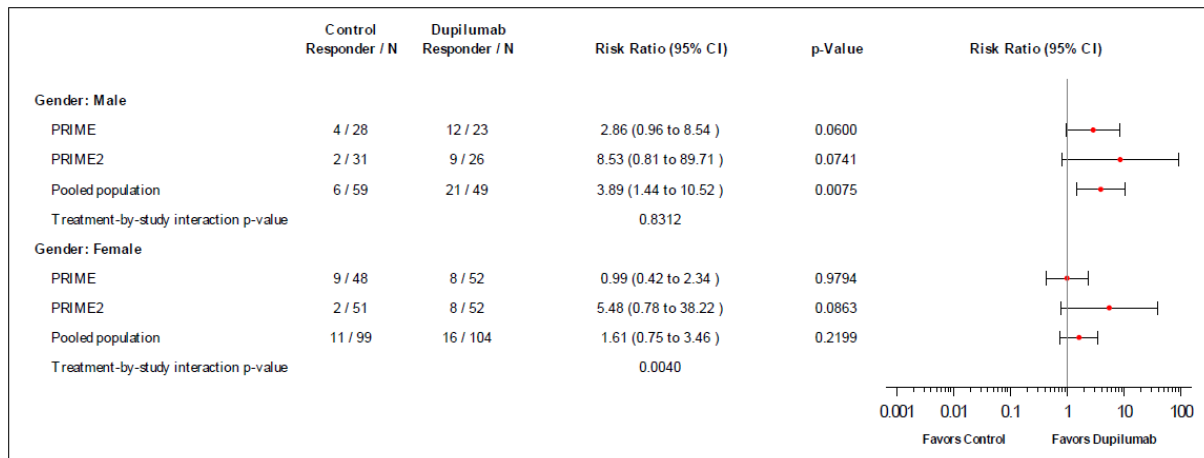


Abbildung 12: IPD-Metaanalyse für den Endpunkt DLQI; Subgruppenmerkmal: Geschlecht (Männer und Frauen); Effektmaß: RR; Studien PRIME und PRIME2: Dupilumab vs. Placebo

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Studie PRIME

Tabelle 12: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Studie PRIME)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab N = 75	Placebo N = 75
PRIME		
Gesamtrate UEs^c	53 (71)	47 (63)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (24)	22 (29)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (12)	5 (7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (11)	4 (5)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (13)	7 (9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (20)	13 (17)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen c. Gesamtrate UEs inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 13: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Studie PRIME)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab N = 75	Placebo N = 75
SOC		
PT		
PRIME		
Gesamtrate SUEs^{b, c}	5 (7)	8 (11)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>c. Gesamtrate SUEs inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 14: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Studie PRIME)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab N = 75	Placebo N = 75
SOC^a		
PT^a		
PRIME		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0)	3 (4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (1)
Morbus Hodgkin	0 (0)	1 (1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (1)
Ulkus duodeni mit Perforation	0 (0)	1 (1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (1)
Neurodermitis	0 (0)	1 (1)
<p>a. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Studie PRIME2Tabelle 15: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Studie PRIME2)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab N = 77	Placebo N = 82
SOC^b		
PT^b		
PRIME2		
Gesamtrate UEs^c	47 (61)	47 (57)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (10)	3 (4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (30)	16 (20)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (7)	9 (11)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (12)	9 (11)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (14)	12 (15)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 24.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen</p> <p>c. Gesamtrate UEs inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 16: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Studie PRIME2)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab N = 77	Placebo N = 82
SOC		
PT		
PRIME2		
Gesamtrate SUEs^{b, c}	2 (3)	4 (5)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>c. Gesamtrate SUEs inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 17: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Studie PRIME2)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab N = 77	Placebo N = 82
PRIME2		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0)	1 (1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (1)
Urtikaria	0 (0)	1 (1)
a. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		