

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nemolizumab (Nemluvio[®])

Galderma Laboratorium GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus OLYMPIA 1	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EADV	<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HADS-A	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score</i>
HADS-D	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IL	Interleukin
IL-31RA	Interleukin-31-Rezeptor A
KI	Konfidenzintervall
LSMD	LS-Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>)
LTE	<i>Long-Term Extension</i>
NA	nicht auswertbar
NRS	numerische Rating-Skala
PAS	<i>Prurigo Activity Score</i>
PP-NRS	<i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
Q4W	alle 4 Wochen
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD-NRS	<i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i>
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Galderma Laboratorium GmbH
Anschrift:	Toulouser Allee 23a 40211 Düsseldorf

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Galderma International
Anschrift:	La Defense 4 - Tour Europlaza 20 Avenue Andre Prothin 92927 Paris La Defense Cedex Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nemolizumab
Handelsname:	Nemluvio®
ATC-Code:	D11AH12
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42676
Pharmazentralnummer (PZN)	19660182
ICD-10-GM-Code	L28.1
Alpha-ID	I6091

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Nemolizumab wird zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis angewendet, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	12.02.2025	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nemolizumab wird zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren angewendet, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	12.02.2025

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Dupilumab

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

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

Nemolizumab ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Anwendungsgebiet ist Dupilumab. Zuletzt am 29.01.2024 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt, in dem der G-BA Dupilumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegte. Die Galderma Laboratorium GmbH stimmt der Festlegung des G-BA zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Nemolizumab ist zugelassen zur Therapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Nemolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G2-Antikörper, der spezifisch an den Interleukin-31-Rezeptor A (IL-31RA) bindet und darüber den IL-31-Signalweg inhibiert.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Nemolizumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet wird aus den patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der zulassungsbegründenden klinischen Studie OLYMPIA 1 abgeleitet.

In der Phase-III-Studie OLYMPIA 1 wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis und schwerem Pruritus untersucht, die für eine systemische Therapie in Betracht kamen. Die Patienten¹ erhielten über 24 Wochen entweder Nemolizumab oder Placebo.

Des Weiteren liegen Ergebnisse aus der Phase-III-Studie OLYMPIA 2 mit einer 16-wöchigen Behandlungsdauer vor. Die Studie weist ein identisches Studiendesign wie OLYMPIA 1 hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studienintervention und Komparator auf und bestätigt die positiven Ergebnisse der Studie OLYMPIA 1.

In der folgenden Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse aus der Studie OLYMPIA 1 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab im Vergleich zur Behandlung mit Placebo zusammengefasst.

¹ Im vorliegenden Dossier wird für personenbezogene Bezeichnungen verallgemeinernd das generische Maskulinum verwendet. Dabei werden Personen aller Geschlechter gleichberechtigt angesprochen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus OLYMPIA 1

Endpunktkategorie Endpunkt (Angaben für binäre und kontinuierliche Auswertungen jeweils zu Woche 24)		OLYMPIA 1	
		Nemolizumab vs. Placebo Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Morbidität		190 vs. 96 Patienten	
PP-NRS	Verbesserung ≥ 4	47,4 % vs. 14,6 % RR: 3,20 [1,92; 5,31]; <0,0001	
	Zeit bis zur Verbesserung ≥ 4	Median (Tage): 36,0 vs. NA HR: 3,34 [2,30; 4,85]; < 0,0001	
	Wert < 2	30,5 % vs. 4,2 % RR: 7,36 [2,75; 19,70]; < 0,0001	
SD-NRS: Verbesserung ≥ 4		43,2 % vs. 12,5 % RR: 3,38 [1,94; 5,89]; < 0,0001	
Schmerz-NRS		LSMD: -3,09 [-3,89; -2,29]; < 0,0001	
PAS- Item 5b	> 75 % abgeheilt	47,9 % vs. 15,6 % RR: 3,00 [1,84; 4,89]; < 0,0001	
	100 % abgeheilt	11,1 % vs. 4,2 % RR: 2,65 [0,93; 7,50]; 0,0670	
IGA-Behandlungserfolg ¹		30,5 % vs. 9,4 % RR: 3,10 [1,62; 5,93]; 0,0006	
HADS	HADS-A	LSMD: -3,28 [-4,62; -1,94]; < 0,0001	
	HADS-D	LSMD: -3,39 [-4,77; -2,01]; < 0,0001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		190 vs. 96 Patienten	
DLQI 0/1		24,2 % vs. 4,2 % RR: 5,95 [2,18; 16,28]; 0,0005	
Sicherheit		187 vs. 95 Patienten	
Jegliche UE		71,7 % vs. 65,3 % RR: 1,06 [1,15; 0,98]; 0,1236	
SUE		8,6 % vs. 10,5 % RR: 0,81 [0,38; 1,72]; 0,5884	
Todesfälle		0 vs. 1,1 % RD: -0,95 [-2,91; 1,02]; 0,2636	
Therapieabbrüche wegen UE		4,8 % vs. 3,2 % RR: 1,52 [0,42; 5,50]; 0,5198	
UESI		Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	OLYMPIA 1
Endpunkt (Angaben für binäre und kontinuierliche Auswertungen jeweils zu Woche 24)	Nemolizumab vs. Placebo Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Häufige ² UE nach SOC und PT	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor, außer PT <i>Neurodermitis</i> (LLT <i>Prurigo nodularis</i>) ³ : 9,6 % vs. 20,0 % RR: 0,48 [0,27; 0,87]; 0,0161
Häufige ⁴ SUE nach SOC und PT	Es traten keine häufigen SUE nach SOC und PT auf.
<p>(1) IGA-Wert 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert</p> <p>(2) UE einer SOC oder PT, die bei mindestens 10 % der Patienten (bzw. mindestens 10 Patienten) in einem Studienarm aufgetreten sind</p> <p>(3) In der Studie wurde der PT <i>Neurodermitis</i> (engl: <i>Neurodermatitis</i>), welchem der LLT <i>Prurigo nodularis</i> zugeordnet ist, als Synonym für <i>Prurigo nodularis</i> verwendet.</p> <p>(4) UE einer SOC oder PT, die bei mindestens 5 % der Patienten (bzw. mindestens 10 Patienten im Nemolizumab-Arm oder 5 Patienten im Kontrollarm) aufgetreten sind</p> <p>DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score</i>; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score</i>; HR: Hazard Ratio; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; LLT: <i>Lowest Level Term</i> nach MedDRA; NA: nicht auswertbar; NRS: numerische Rating-Skala; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i>; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SD-NRS: <i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i>; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studie OLYMPIA 1 belegen die Wirksamkeit der Behandlung mit Nemolizumab. Der Vergleich der Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo über 24 Wochen zeigt eine schnelle und signifikant stärkere Verbesserung der objektiven und der patientenberichteten Krankheitsschwere, insbesondere:

- eine sehr schnelle Linderung des Pruritus und Verbesserung des Schlafes bereits in den ersten Tagen,
- eine Reduktion der Schmerzintensität,
- eine Verbesserung der Hautsymptomatik,
- eine Verbesserung psychosozialer Beeinträchtigungen,
- eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen, dass die Patienten unabhängig von Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere gleichermaßen von den positiven Effekten durch Nemolizumab profitieren können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Verbesserung des Pruritus (Peak Pruritus Numeric Rating Scale [PP-NRS])*

Intensiver und konstanter Pruritus Tag und Nacht ist das Hauptsymptom der Prurigo nodularis. Der anhaltende Pruritus bedingt eine hohe Krankheitslast und führt zu massiven Einschränkungen der Patienten hinsichtlich alltäglicher und beruflicher Aktivitäten und der Lebensqualität. Eine schnelle und dauerhafte Verringerung des Pruritus ist somit das wichtigste Therapieziel bei Prurigo nodularis.

In die Studie OLYMPIA 1 wurden ausschließlich Patienten mit schwerem Pruritus eingeschlossen. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte schon ab Tag 2 nach Behandlungsbeginn eine klinisch relevante (Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der PP-NRS) und gegenüber Placebo statistisch signifikante Reduktion gezeigt werden. Das sehr schnelle Ansprechen auf Nemolizumab zeigte sich auch in der Auswertung der medianen Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der PP-NRS: diese betrug lediglich 36 Tage unter Nemolizumab, d.h. innerhalb von 36 Tagen erreichte die Hälfte der mit Nemolizumab behandelten Patienten eine spürbare, klinisch relevante Linderung des Pruritus.

Im Laufe der Behandlung konnten immer mehr Patienten von der Nemolizumab-Wirkung profitieren. So stieg auch der Anteil der Patienten mit Symptommfreiheit bzw. einer geringen Symptomlast durch Pruritus (PP-NRS-Wert < 2) schnell und stetig an. In Woche 24 waren über 30 % der Patienten im Nemolizumab-Arm frei oder nahezu frei von Pruritus.

Reduktion der Schlafstörungen (Sleep Disturbance Numeric Rating Scale [SD-NRS])

Pruritusbedingte Schlafstörungen tragen zur hohen Krankheitslast bei Patienten mit Prurigo nodularis bei. Der folgende Schlafmangel führt zu einer reduzierten Lebensqualität und zu Einschränkungen der Leistungsfähigkeit der Patienten.

In der Studie OLYMPIA 1 litt die Mehrheit der Patienten zu Baseline unter schweren Schlafstörungen. Im Einklang mit der Verringerung des Pruritus erlebten die Patienten bereits ab Tag 3 nach der ersten Anwendung von Nemolizumab eine klinisch relevante (Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der SD-NRS) und gegenüber Placebo statistisch signifikante Reduktion der Schlafstörungen. Bis Woche 24 besteht durchweg ein statistisch signifikanter Vorteil für Nemolizumab gegenüber Placebo. Die Auswertung der Schlaftagebuch-Daten zeigte ebenfalls eine stärkere Verbesserung der Schlafqualität durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo.

Reduktion der Schmerzintensität (Schmerz-NRS)

Der Pruritus und die Hautentzündungen bei Prurigo nodularis sind häufig mit Schmerzen assoziiert, die zur Krankheitslast beitragen. Zu Studienbeginn litt die Mehrheit der Patienten in OLYMPIA 1 unter starken und täglichen Schmerzen aufgrund der Prurigo nodularis. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte auch für dieses Symptom eine schnelle und gegenüber Placebo statistisch signifikante Verringerung gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Verbesserung der Hautsymptomatik (Prurigo Activity Score [PAS], Investigator's Global Assessment [IGA])*

Neben den subjektiven Symptomen Pruritus, Schlafstörungen und Schmerz sind die Hautveränderungen (noduläre Läsionen sowie durch das Kratzen induzierte Exkoriationen, Blutungen und Narben) das sichtbare Zeichen der Prurigo nodularis und tragen zum Leidensdruck durch die Erkrankung bei, insbesondere bei Läsionen auf exponierten Hautarealen. Die Freiheit bzw. Verringerung von Hautveränderungen stellt daher ein weiteres wichtiges Therapieziel bei Prurigo nodularis dar.

Ausmaß und Schwere der Hautveränderung wurden in OLYMPIA 1 mittels PAS und IGA erfasst. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte bei statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Hautsymptomatik (d.h. eine über 75%ige Abheilung der pruriginösen Läsionen und/oder ein IGA-Behandlungserfolg) erreicht werden als im Kontrollarm.

Verbesserung psychosozialer Beeinträchtigungen (Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score [HADS-A] bzw. – Depression Score [HADS-D])

Die Prurigo nodularis ist eine Erkrankung, die mit einer hohen Krankheitslast sowie Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit einhergeht; so treten unter anderem Angststörungen, Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Prurigo nodularis signifikant häufiger sowohl im Vergleich zur Gesamtbevölkerung als auch im Vergleich zu Patienten mit anderen Hauterkrankungen auf.

Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte in OLYMPIA 1 eine deutliche Verbesserung der Angstsymptomatik und der depressiven Symptomatik erzielt werden; sowohl für die HADS-A als auch die HADS-D zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant stärkere Verringerung unter Nemolizumab gegenüber Placebo.

Verbesserung der Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI])

Die Prurigo nodularis führt zu einer erheblichen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der anhaltende, intensive Pruritus wird von den Patienten als Hauptgrund hierfür angegeben, aber auch das Erscheinungsbild der Haut, die Schlafstörungen und Hautschmerzen sowie die Einschränkungen im Alltag und Berufsleben tragen zur massiven Verringerung der Lebensqualität bei.

So empfand auch die deutliche Mehrheit der Patienten der Studie OLYMPIA 1 zu Studienbeginn eine starke Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Einklang mit der Verringerung der Krankheitsschwere erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität (d.h. DLQI 0/1). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich schnell und statistisch signifikant stärker durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Nemolizumab erwies sich in OLYMPIA 1 als mit Placebo vergleichbar: Es ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen Nemolizumab und Placebo hinsichtlich unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE (SUE), Therapieabbrüchen wegen UE, Todesfällen, UE von speziellem Interesse (UESI) sowie häufiger UE nach SOC und PT (*System Organ Class* bzw. *Preferred Term* nach MedDRA). Schwerwiegende UESI traten selten auf. Unter den häufigen UE zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Häufige SUE kamen in OLYMPIA 1 nicht vor.

Zusammenfassung der Aussagen zum medizinischen Nutzen

Die Studie OLYMPIA 1 belegt mit hoher Aussagekraft die signifikante Überlegenheit von Nemolizumab gegenüber Placebo im Hinblick auf die Verringerung der Krankheitslast durch eine sehr schnelle und klinisch relevante Verringerung der Symptome, die mit der Prurigo nodularis einhergehen. Die positiven Ergebnisse der Studie OLYMPIA 1 wurden durch die 16-wöchige Phase-III-Studie OLYMPIA 2 bestätigt. Beide Studien weisen ein identisches Studiendesign hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien, Studienintervention, Komparator und Endpunkten auf, und unterscheiden sich lediglich in der Behandlungsdauer. Die primären und wichtigen sekundäre Endpunkte wurden in beiden Studien zu Woche 16 erhoben und zeigen konsistente Ergebnisse.

Der sehr schnelle Wirkeintritt im Hinblick auf Pruritus und Schlafstörungen wurde zudem bereits in einer Post-hoc-Analyse der Phase-II-Studie RD.03.SPR.115828 gezeigt: Hier ergab sich im Vergleich von Nemolizumab mit Placebo eine statistisch signifikant stärkere Verringerung des Pruritus innerhalb von 48 Stunden sowie eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung des Schlafes ab Tag 4.

In der noch laufenden *Long-Term-Extension*-(LTE-)Studie RD.06.SPR.202699 wird die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Nemolizumab bei Patienten, die zuvor an einer der Phase-III- oder Phase-II-Studien teilgenommen hatten, untersucht. Bisherige Interimsanalysen mit einer medianen Behandlungsdauer von ca. 120 Wochen zeigen einen anhaltenden bzw. zunehmenden Therapieeffekt im Hinblick auf die Reduktion des Pruritus, die Abheilung der Hautläsionen und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der placebokontrollierten, doppelblinden Phase-IIIb-Studie RD.06.SPR.203890 wurde die Dauerhaftigkeit des Therapieeffekts von Nemolizumab über 24 Wochen nach Absetzen der Behandlung untersucht. Die eingeschlossenen Patienten hatten zuvor unter Nemolizumab einen IGA-Wert von 0 oder 1 sowie eine Verringerung des Pruritus um ≥ 4 Punkte auf der PP-NRS erreicht. Die mediane Zeit bis zum Rückfall (d. h. Verschlechterung des Pruritus um ≥ 4 Punkte oder Verschlechterung des IGA um ≥ 2 Punkte) betrug nach Absetzen von Nemolizumab 16 Wochen. Bei den Patienten, die die Therapie mit Nemolizumab unverändert fortsetzten, kam es hingegen deutlich seltener und später zu einer Verschlechterung.

Die unter Nemolizumab aufgetretenen UE in der Studie OLYMPIA 1 entsprechen dem erwarteten Nebenwirkungsprofil und sind in ihrer Häufigkeit mit dem Placebo-Arm vergleichbar. Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit sind konsistent mit den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnissen der Studie OLYMPIA 2. Auch bei langfristiger Anwendung von Nemolizumab in der LTE-Studie ergaben sich in den bisherigen Interimsanalysen mit einer medianen Behandlungsdauer von ca. 120 Wochen keine Sicherheitssignale, und das Auftreten von UE blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil bis leicht rückläufig.

Zusammenfassend belegen die positiven Studienergebnisse, dass Nemolizumab eine erhebliche Ausweitung der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Prurigo nodularis bedeutet und somit eine wichtige neue Therapieoption ist.

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

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

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

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

Die Prurigo nodularis ist eine komplexe und bisher schwer behandelbare Erkrankung mit einem sehr hohen Leidensdruck. Im Fokus der Therapie steht insbesondere die möglichst schnelle Linderung des quälenden Pruritus, und somit auch die Unterbrechung des Juck-Kratz-Zyklus, die Abheilung der Läsionen sowie die Verbesserung des Schlafes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet ist der Nachweis eines Zusatznutzens von Nemolizumab gemäß

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

§ 35a SGB V und dessen Quantifizierung formal nicht möglich. Dennoch gibt es Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Nemolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab, welche im Folgenden erläutert werden.

Nemolizumab bietet als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse einen neuen Therapieansatz gegenüber Dupilumab. Die Blockade des IL-31-Signalwegs durch Nemolizumab greift spezifisch in das gestörte Zusammenspiel von Nervenzellen, Immunzellen, Epithelzellen und Fibroblasten ein. So kann Nemolizumab eine sehr schnelle spürbare Linderung des Pruritus bewirken. Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo bestehen bereits 2 Tage nach der ersten Anwendung. In OLYMPIA 1 erreichte innerhalb von 36 Tagen die Hälfte der mit Nemolizumab behandelten Patienten eine spürbare, klinisch relevante Linderung des Pruritus. Dieses schnelle Ansprechen ist in Anbetracht der Schwere des Pruritus bei Prurigo nodularis besonders bedeutsam. Der oft quälende Pruritus wird von den Patienten als belastendstes Symptom der Prurigo nodularis genannt und seine Linderung stellt somit das wichtigste Therapieziel dar.

Im Vergleich zu Dupilumab zeigt sich der schnelle Wirkeintritt von Nemolizumab insbesondere: In den Phase-III-Studien PRIME und PRIME2 wurde Dupilumab im Vergleich mit Placebo, gegebenenfalls mit TCS/TCI, bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis und schwerem Pruritus untersucht. Die Intensität des Pruritus wurde anhand der WI-NRS analog zur PP-NRS in OLYMPIA 1 erfasst. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Pruritus um ≥ 4 Punkte auf der WI-NRS betrug 15 Wochen (105 Tage) bei den Patienten, die Dupilumab ohne TCS/TCI erhielten (meta-analytische Zusammenfassung der Studien).

Aufgrund der bestehenden Unterschiede zwischen den Studien PRIME und PRIME2 sowie OLYMPIA 1 ist ein indirekter Vergleich der Studien nicht mit hinreichender Ergebnissicherheit für die frühe Nutzenbewertung durchführbar. Dennoch bietet die Gegenüberstellung der Zeit bis zum Ansprechen aufgrund der sehr deutlichen Unterschiede in der medianen Zeit bis zur Verbesserung – 36 Tage vs. 15 Wochen – einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nemolizumab. Für Dupilumab ist bereits bei der atopischen Dermatitis beschrieben, dass der volle Wirkeintritt einige Wochen benötigt, wohingegen für Nemolizumab in mehreren Studien ein sehr schneller Wirkeintritt gezeigt werden konnte. Aufgrund der Schwere der Erkrankung stellen die sehr schnelle Linderung des Pruritus durch Nemolizumab, die mit der ersten Anwendung beginnt, sowie die damit einhergehende sehr schnelle Verbesserung des Schlafes patientenrelevante Verbesserungen des therapeutischen Nutzens gegenüber Dupilumab dar.

Infolge der Behandlung mit Nemolizumab ist zudem eine schnelle Verminderung von Schmerzen und die Abheilung der pruriginösen Läsionen zu beobachten, die Beeinträchtigung durch Ängste und Depressionen wird verringert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert sich erheblich. Das Sicherheitsprofil von Nemolizumab erwies sich als vergleichbar mit Placebo. Es treten insbesondere die im Zusammenhang mit anderen Biologika in dermatologischen Indikationen stehenden Nebenwirkungen kaum auf. Es gibt keine Einschränkungen und Sicherheitsbedenken in Bezug auf die Anwendung von Nemolizumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben der sehr schnellen und guten Wirksamkeit und dem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil bietet Nemolizumab auch einen Vorteil in der Anwendung: Nemolizumab muss aufgrund der 4-wöchentlichen Gabe seltener verabreicht werden als Dupilumab, welches alle 2 Wochen injiziert wird. Dies stellt eine Vereinfachung der Therapie dar, die dem Patienten den Lebensalltag ein weiteres Stück zurückgibt, indem die Therapie nur in größeren Zeitabständen präsent ist.

Zusammenfassend deckt der IL-31RA-spezifische monoklonale Antikörper Nemolizumab den therapeutischen Bedarf an schnell und zielgerichtet wirksamen sowie langfristig sicher anwendbaren Therapiealternativen zur Behandlung der Prurigo nodularis. Als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse bietet Nemolizumab einen anderen Therapieansatz als Dupilumab. Nemolizumab zeichnet sich insbesondere durch eine gute Wirksamkeit, einen sehr schnellen Wirkeintritt und ein gutes Sicherheitsprofil aus. Somit stellt Nemolizumab eine wichtige Therapieoption für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis dar. Aufgrund des Fehlens von geeigneten vergleichenden Daten ist ein Zusatznutzen jedoch nicht quantifizierbar. Es besteht daher ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nemolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab.

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

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

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

Die Prurigo nodularis (auch als chronische noduläre Prurigo bezeichnet) ist eine seltene chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die durch anhaltendes starkes Jucken (Pruritus) sowie hyperkeratotische knotenartige Hautläsionen gekennzeichnet ist. Patienten mit Prurigo nodularis leiden aufgrund des Pruritus und den damit einhergehenden Schlafstörungen sowie aufgrund der sichtbaren Hautläsionen unter einer erheblichen psychischen Belastung und einer deutlichen Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. Prurigo nodularis kann grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten, aber die Mehrheit der Patienten ist bei Diagnosestellung älter als 50 Jahre. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer.

Bei der Prurigo nodularis handelt es sich um einen Subtyp der chronischen Prurigo. Obwohl die chronische Prurigo bereits seit langem bekannt ist, fehlten bis vor kurzem eine einheitliche Terminologie, Definition und Klassifikation der Erkrankung sowie klinische Leitlinien zur Diagnose und Behandlung. Spätestens seit der Verschriftlichung der Expertengruppe der *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV) im Jahr 2018 wird die chronische Prurigo als eigenständige Erkrankung angesehen. Der Oberbegriff chronische Prurigo umfasst 5 klinische Phänotypen: den nodulären Typ (bzw. Prurigo nodularis) sowie den papulösen, den plaqueartigen, den genabelten und den linearen Typ, wobei Patienten auch häufig Läsionen unterschiedlicher Phänotypen zur gleichen Zeit aufweisen.

Das sichtbare Zeichen der Prurigo nodularis sind die stark juckenden (pruriginösen), knotenartigen Läsionen (Durchmesser > 1 cm), welche insbesondere an den Stellen des Körpers zu finden sind, die dem Kratzen leicht zugänglich sind. Das Hauptsymptom der Prurigo nodularis ist der chronische intensive Pruritus, welcher bereits vor dem Auftreten der Läsionen besteht. Der Pruritus kann von Brennen, Stechen, Schmerzen und anderen Empfindungen begleitet sein. Die Intensität des Pruritus ist bei Prurigo nodularis im Mittel höher als bei anderen Hauterkrankungen, und der Großteil der Patienten empfindet die Intensität des Pruritus als schwer.

Der durchgehende Pruritus führt zu einem ständigen Kratzbedürfnis, das zunächst eine Linderung verschafft, jedoch gleichzeitig zum Aufkratzen der Hautläsionen führt und damit zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verletzungen der Haut mit Blutungen und Schmerzen. Die so weiter gestörte Hautbarriere löst erneuten Pruritus aus.

Die Prurigo nodularis bedingt eine hohe Krankheitslast und beeinträchtigt verschiedene Aspekte des Lebens stark. Die Patienten beschreiben den Pruritus als Hauptsymptom, welches die höchste Priorität in der Therapie darstellt, gefolgt von sichtbaren und blutenden Läsionen. Der Pruritus tritt häufiger abends und nachts auf oder verstärkt sich am Abend, was zu massiven Schlafstörungen führen kann. Ein großer Teil der Patienten fühlt sich durch die Erkrankung sowohl im Alltagsleben und bei sozialen Aktivitäten als auch im Arbeitsleben eingeschränkt. Die Patienten weisen im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung, aber auch im Vergleich zu Patienten mit anderen Hauterkrankungen, eine erheblich verringerte Lebensqualität auf, und psychische Erkrankungen wie Depressionen, Suizidgedanken und Angstzustände treten signifikant häufiger auf.

Der Schweregrad der Prurigo nodularis kann zum einen objektiv durch den Behandler anhand der pruriginösen Läsionen festgestellt (mittels IGA oder PAS) und zum anderen subjektiv durch den Patienten anhand der empfundenen Intensität des Pruritus, der Beeinträchtigung des Schlafes oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angegeben werden.

Die Zielpopulation für Nemolizumab umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die aufgrund ihrer objektiven Krankheitslast, subjektiven Krankheitslast sowie fehlendem Ansprechen auf lokale Therapien für eine Systemtherapie in Betracht kommen.

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

Die Prurigo nodularis ist eine komplexe und schwer behandelbare Erkrankung mit einem sehr hohen Leidensdruck. Die Patienten haben insbesondere aufgrund des intensiven chronischen Pruritus, der damit verbundenen Schlafstörungen sowie der sichtbaren und blutenden Hautläsionen eine erheblich verringerte Lebensqualität.

In der Therapie der Prurigo nodularis besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an schnell und zielgerichtet wirksamen sowie langfristig sicher anwendbaren Therapieoptionen. Die Therapieziele bei der Behandlung der Prurigo nodularis sind die schnelle und anhaltende Linderung des quälenden Pruritus und somit die Unterbrechung des Juck-Kratz-Zyklus, die Abheilung der Läsionen sowie die Verbesserung des Schlafes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Gänze.

Der IL-31RA-spezifische monoklonale Antikörper Nemolizumab kann diesen Bedarf decken: Als erster Vertreter dieser Wirkstoffklasse blockiert Nemolizumab den IL-31-Signalweg und adressiert dadurch sowohl die immunologische als auch die neuronale Komponente der Prurigo

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nodularis. Nemolizumab zeichnet sich insbesondere durch eine gute Wirksamkeit, einen schnellen Wirkeintritt und ein gutes Sicherheitsprofil aus.

Obwohl mit der Zulassung von Dupilumab eine wirksame systemische Behandlungsoption für Prurigo nodularis zur Verfügung steht, ist das Therapiespektrum bei Prurigo nodularis weiterhin als unzureichend anzusehen. Außer Dupilumab stehen lediglich Therapieoptionen zur Verfügung, die bei der Prurigo nodularis außerhalb ihrer Zulassung und auf Basis limitierter Evidenz eingesetzt werden.

Seit Dezember 2022 ist der monoklonale Antikörper Dupilumab, der spezifisch die Signalwege von IL-4 und IL-13 blockiert, für die Behandlung der Prurigo nodularis zugelassen. In zwei pivotalen placebokontrollierten Phase-III-Studien zeigte Dupilumab eine gute Wirksamkeit im Hinblick auf die Linderung des Pruritus, die Abheilung der Hautläsionen sowie die Verbesserung des Schlafes und der Lebensqualität. Signifikante Vorteile im Vergleich zu Placebo zeigten sich nach 3 bis 4 Wochen Behandlung mit Dupilumab. Dies ist in Anbetracht des Mangels an Therapieoptionen vor der Zulassung von Dupilumab ein bedeutsamer Fortschritt in der Therapie der Prurigo nodularis.

Aufgrund des andauernden quälenden Pruritus leiden Patienten erheblich unter ihrer Erkrankung und bedürfen insbesondere einer schnelle Linderung des Pruritus. Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer klinisch relevanten Verringerung des Pruritus betrug in den beiden Zulassungsstudien 12 bis 15 Wochen unter Dupilumab. Eine Auswertung von Daten aus der Behandlungsrealität ergab eine mittlere Zeit bis zu einer Verbesserung des Pruritus von etwa 2 Monaten bzw. bis zu einer Symptomfreiheit von etwa 4 Monaten.

Weiterhin erreichen nicht alle Patienten unter Dupilumab einen symptom- und erscheinungsfreien Zustand. In den Zulassungsstudien hatten nach 24-wöchiger Behandlung etwa 40 % der Patienten noch keine klinisch relevante Verringerung des Pruritus erreicht; mehr als die Hälfte der Patienten wies noch Läsionen vom Schweregrad IGA ≥ 2 auf.

Somit besteht der dringende Bedarf an neuen Therapieoptionen, die insbesondere eine schnelle Verringerung des Pruritus bewirken und andere Wirkmechanismen in Gang setzen sowie auch langfristig sicher zur Behandlung der Prurigo nodularis anzuwenden sind.

Nemolizumab deckt den therapeutischen Bedarf als ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G2-Antikörper, der spezifisch an den IL-31RA auf sensorischen Neuronen, epithelialen Zellen und Immunzellen bindet und dadurch den IL-31-Signalweg inhibiert. IL-31 spielt als neuroimmunes Zytokin eine zentrale Rolle bei der Induktion und Aufrechterhaltung des Pruritus und trägt zu den Entzündungsprozessen sowie den Hautveränderungen bei Prurigo nodularis bei. Als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse bietet Nemolizumab somit einen neuen Therapieansatz gegenüber Dupilumab. Aufgrund der direkten Wirkung von IL-31 auf sensorische Neuronen ist bei einer Blockade des IL-31-Signalwegs sehr schnell eine Verringerung des Pruritus zu beobachten. Im Gegensatz dazu wirken IL-4 und IL-13, die durch Dupilumab inhibiert werden, indirekt auf den Pruritus, über die Sensibilisierung von peripheren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nervenfasern. Somit ist eine längere Zeit bis zum Wirkeintritt bei einer Blockade des IL-4- bzw. IL-13-Signalwegs wahrscheinlich.

Nemolizumab zeichnet sich durch eine schnelle spürbare Linderung des Pruritus aus, wobei signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo bereits nach zwei Tagen bestehen (im Einzelnen siehe Modul 4 B). Ebenso kommt es schnell zu einer signifikanten Verbesserung des Schlafes. Infolge der Behandlung mit Nemolizumab ist eine Abheilung der pruriginösen Läsionen zu beobachten, die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert sich und die Beeinträchtigung durch Ängste und Depressionen wird signifikant verringert (im Einzelnen siehe Modul 4 B).

Das Sicherheitsprofil von Nemolizumab erwies sich in den Zulassungsstudien als vergleichbar mit Placebo (im Einzelnen siehe Modul 4 B). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren sehr selten. Folglich gibt es keine Einschränkungen (außer einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und sonstige Bestandteile des Arzneimittels) oder Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Nemolizumab.

Zusammenfassend besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an schnell und zielgerichtet wirksamen sowie langfristig sicher anwendbaren Therapieoptionen zur Behandlung der Prurigo nodularis. Der IL-31RA-spezifische monoklonale Antikörper Nemolizumab kann diesen Bedarf decken: Als erster Vertreter dieser Wirkstoffklasse blockiert Nemolizumab den IL-31-Signalweg und adressiert dadurch sowohl die immunologische als auch die neuronale Komponente der Prurigo nodularis. Nemolizumab zeichnet sich insbesondere durch eine gute Wirksamkeit, einen schnellen Wirkeintritt und ein gutes Sicherheitsprofil aus.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	3.500 – 5.506
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Nicht quantifizierbar	3.500 – 5.506
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	30.459,26 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Dupilumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	16.037,15 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Nachfolgend finden sich die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Nemolizumab:

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Nemolizumab sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen erfahren sind, für die Nemolizumab angewendet wird.

Dosierung Prurigo nodularis

Die empfohlene Dosis für Patienten mit einem Gewicht von < 90 kg ist eine Anfangsdosis von 60 mg (zwei 30-mg-Injektionen), gefolgt von 30 mg alle 4 Wochen (Q4W). Die empfohlene Dosis für Patienten mit einem Gewicht von \geq 90 kg ist eine Anfangsdosis von 60 mg (zwei 30-mg-Injektionen), gefolgt von 60 mg alle 4 Wochen (Q4W). Bei Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung der Prurigo nodularis kein adäquates Pruritus-Ansprechen gezeigt haben, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Danach sollte die Dosisgabe zum geplanten Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (\geq 65 Jahre)

Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Prurigo nodularis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nemolizumab bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die subkutane Injektion sollte oben vorne in den Oberschenkel oder in den Bauch verabreicht werden, wobei ein Bereich von 5 cm um den Bauchnabel auszusparen ist. Die Injektion in den Oberarm darf nur von einer Pflegeperson oder einer medizinischen Fachkraft durchgeführt werden. Für nachfolgende Dosen wird empfohlen, die Injektionsstelle bei jeder Dosis zu wechseln. Nemolizumab darf nicht in Hautbereiche injiziert werden, die schmerzempfindlich, entzündet, geschwollen, geschädigt sind oder blaue Flecken, Narben oder offene Wunden aufweisen. Nemolizumab ist für die Anwendung unter Anleitung eines Arztes bestimmt. Ein Patient kann sich Nemolizumab selbst injizieren oder die Pflegeperson des Patienten kann Nemolizumab verabreichen, wenn der behandelnde Arzt dies für angemessen hält. Vor der ersten Injektion sollen die Patienten und/oder Pflegepersonen eine entsprechende Schulung zur Vorbereitung und Verabreichung von Nemolizumab entsprechend der Gebrauchsanleitung am Ende der Packungsbeilage erhalten.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

Es wurden Fälle von Überempfindlichkeit vom Typ 1, einschließlich Angioödem, berichtet. Wenn eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (sofort oder verzögert) auftritt, muss die Verabreichung von Nemolizumab sofort abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Verschlechterung des Asthmas (einschließlich Abnahme des expiratorischen Spitzenflusses)

Bei der Population der Studienteilnehmer mit PN und vorbestehendem Asthma wurde nach Beginn der Behandlung mit Nemolizumab über eine leichte bis mittelschwere Verschlechterung des Asthmas (*Worsening of Asthma*, WOA) berichtet. Dies wurde häufiger bei Patienten mit einem Körpergewicht von > 90 kg beobachtet, die alle 4 Wochen 60 mg Nemolizumab erhielten, im Vergleich zu Patienten mit einem Körpergewicht von < 90 kg, die alle 4 Wochen 30 mg Nemolizumab erhielten.

Patienten mit einer Asthma-Exazerbation, die in den vorangegangenen 12 Monaten einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machte, Patienten mit unkontrolliertem Asthma in den vorangegangenen 3 Monaten und Patienten mit einer aktuellen medizinischen Vorgeschichte von COPD und/oder chronischer Bronchitis wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Es liegen keine Informationen über die Wirksamkeit oder Sicherheit von Nemolizumab bei diesen Patienten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierImpfungen

Es wird empfohlen, dass Patienten alle altersgemäßen Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfrichtlinien vor Beginn der Behandlung abschließen. Die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Patienten, die mit Nemolizumab behandelt werden, soll vermieden werden. Es ist nicht bekannt, ob die Verabreichung von Lebendimpfstoffen während der Behandlung die Sicherheit oder Wirksamkeit dieser Impfstoffe beeinflusst. Es liegen keine Daten über die Reaktion auf Totimpfstoffe vor.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenLebendimpfstoffe

Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung von Nemolizumab mit attenuierten Lebendimpfstoffen wurde nicht untersucht. Lebendimpfstoffe sollen nicht gleichzeitig mit Nemolizumab verabreicht werden.

Totimpfstoffe

Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung von Nemolizumab mit Totimpfstoffen wurde nicht untersucht.

Wechselwirkungen mit Cytochrom P450

Die Wirkungen von Nemolizumab auf die Pharmakokinetik von Midazolam (CYP3A4/5-Substrat), Warfarin (CYP2C9-Substrat), Omeprazol (CYP2C19-Substrat), Metoprolol (CYP2D6-Substrat) und Koffein (CYP1A2-Substrat) wurden in einer Studie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht. Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Exposition gegenüber CYP450-Substraten im Vergleich zu vor der Nemolizumab-Behandlung beobachtet. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dauer der HaltbarkeitNemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung im Fertigpen

30 Monate

Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

3 Jahre

Nach erfolgter Rekonstitution muss Nemluvio® innerhalb von 4 Stunden verwendet oder entsorgt werden. Falls erforderlich, kann der Umkarton mit dem Fertigpen oder der Fertigspritze aus dem Kühlschrank genommen und für einen einzelnen Zeitraum von bis zu 90 Tagen bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank ist in dem dafür vorgesehenen Feld auf dem Umkarton zu vermerken. Nemluvio® darf nicht angewendet werden, wenn das Verfalldatum überschritten ist oder Nemluvio® länger als 90 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde (je nachdem, was früher eintritt).

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

Umfassende Anweisungen für die Verabreichung von Nemluvio® in einem Fertigpen oder in einer Fertigspritze finden sich am Ende der Packungsbeilage. Nemluvio® muss 30 bis 45 Min. vor der Rekonstitution aus dem Kühlschrank genommen werden. Nemluvio® muss vor der Rekonstitution einer Sichtprüfung unterzogen werden. Es darf nicht angewendet werden, wenn das Pulver nicht weiß ist oder wenn die Flüssigkeit trüb ist oder Schwebstoffe sichtbar sind. Es ist vor der Verabreichung zu überprüfen, ob die Lösung klar und farblos bis leicht gelblich ist und keine Schwebstoffe enthält. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.