

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dupilumab
Neues Anwendungsgebiet: Prurigo nodularis

Berlin, den 24. Juli 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet:
Prurigo nodularis) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1589,

Auftrag: A23-24, Version 1.0, Stand: 28.06.2023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6534/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-915.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-04-01-D-915:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/944/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Eingereichte Daten	4
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Fazit	6
Literaturverzeichnis	6

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin(IL)-4 und IL-13 hemmt. Den IL-4-Signalweg hemmt Dupilumab über den Typ-I-Rezeptor (IL-4R α / γ c) und sowohl den IL-4- als auch den IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie atopische Dermatitis, Asthma, Prurigo nodularis und eosinophile Ösophagitis. Durch Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs mit Dupilumab bei diesen Patienten kommt es zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Inflammation (1).

Dupilumab erhielt im Dezember 2022 eine Zulassungserweiterung zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen (1).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Dupilumab in dieser Indikation bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

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

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

Die AkdÄ stimmt der ZVT zu.

Eingereichte Daten

Der pharmazeutische Unternehmer reichte Daten aus zwei zulassungsrelevanten, multi-zentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien der Phase III, PRIME und PRIME2 ein (2). Diese Studien waren analog aufgebaut und hatten identische Ein-/Ausschlusskriterien und Einschränkungen der Begleitmedikation.

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

Insgesamt wurden in die Studie PRIME 151 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, wovon 75 auf den Dupilumab-Arm und 76 auf den Placeboarm entfielen. PRIME2 umfasste 160 Patientinnen und Patienten; 78 wurden dem Dupilumab-Arm sowie 82 dem Placeboarm zugeteilt.

Die Patientinnen und Patienten wurden während der 24-wöchigen Behandlungsphase gemäß Fachinformation mit Dupilumab behandelt, oder es wurde ein Placebo verabreicht. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine Hintergrundtherapie. An die 24-wöchige Behandlungsphase schloss sich eine 12-wöchige Follow-up-Phase an. Als primärer Endpunkt war die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten in der WI-NRS definiert und wurde in der Studie PRIME nach 24 Wochen und in der Studie PRIME2 nach 12 Wochen erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Bei einem Eskalationsbedarf während der Studie konnte der Studienarzt eine der folgenden Notfalltherapien in Betracht ziehen:

- stark und sehr stark wirksame TCS
- topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI), sofern die Patienten nicht bereits zu Studienbeginn TCI als Hintergrundtherapie erhielten

Eine Phototherapie war allerdings nicht erlaubt, entgegen der Leitlinienempfehlungen (3), was ein wesentlicher Kritikpunkt an den Studien ist.

Das IQWiG sieht die ZVT in den Studien nicht umgesetzt. Dem muss zugestimmt werden. Aus diesem Grund sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen für Dupilumab in dieser Indikation und geht nicht näher auf die Studienergebnisse ein. Formal ist die Einschätzung des IQWiG korrekt. Dennoch werden hier kurz die Ergebnisse der gepoolten Population der Studien angerissen.

Es gab keine Todesfälle in den Studien.

Der primäre Endpunkt wurde unter Dupilumab von 63,4 % der Patientinnen und Patienten erreicht, im Vergleich zu 23,4 % unter Placebo, was statistisch signifikant war.

Weiterhin wurden in allen weiteren Endpunkten zur Morbidität in der gepoolten Population statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab gemeldet.

Bei den UE zeigt sich eine für Dupilumab günstige Konstellation:

- Die Raten für die UE waren für Dupilumab und Placebo in einer vergleichbaren Größenordnung.
- Die Raten an schwerwiegenden UE (SUE) waren für Dupilumab und Placebo in einer vergleichbaren Größenordnung (relativ niedrig).
- Die Raten an schweren UE waren für Dupilumab und Placebo vergleichbar.
- Spezifische UE wurden nicht identifiziert.
- Therapieabbrüche waren sehr selten und für Dupilumab und Placebo statistisch nicht unterschiedlich.
- Es traten keine UE-bedingten Todesfälle auf.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die in den placebokontrollierten Zulassungsstudien erzielten Ergebnisse zeigen eine gute Wirksamkeit von Dupilumab, die einen Zusatznutzen erahnen lassen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist als sicher positiv anzusehen. Leider liegen jedoch keine Daten vor, die Dupilumab mit BSC (Best Supportive Care) vergleichen.

Das IQWiG hat die gravierenden Mängel in der Umsetzung der ZVT richtig beschrieben. Deswegen ist der Zusatznutzen nicht belegt, obwohl der Wirkstoff in der Indikation Prurigo nodularis das Potenzial für einen Zusatznutzen bietet.

Die Prurigo nodularis bereitet ausgeprägte therapeutische Probleme und macht oft den Einsatz von Off-label-Medikation notwendig. Diese hat ein breites Spektrum von Nebenwirkungen. Eine zugelassene weitere Möglichkeit einer systemischen Therapie (z. B. mit Dupilumab) wäre zu begrüßen, deshalb müssten geeignete Daten vorgelegt werden.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist für Dupilumab bei mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen". Stand: Januar 2023.
2. 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: 1180-1190.
3. Stander S, Zeidler C, Augustin M et al.: S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. J Dtsch Dermatol Ges 2022; 20: 1386-1402.