

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

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

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

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

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

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert.

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

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

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studien PRIME und PRIME2

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

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

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien PRIME und PRIME2 nicht umgesetzt

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

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

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

Einschränkung der Hintergrundtherapie mit TCS

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

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

Notfalltherapie keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Verbot einer UV-B-Phototherapie

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

Stabile Anwendung von Emollientien

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

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

Zusammenfassung

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^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 B</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.