



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Baricitinib(neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis,  
≥ 2 bis < 18 Jahre)

Vom 2. Mai 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	21
4.	Verfahrensablauf .....	21
5.	Beschluss .....	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>31</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	31
2.	Bewertungsentscheidung .....	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	31
2.2	Nutzenbewertung .....	31
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>32</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40

5.1	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH .....	40
5.2	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	64
5.3	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	69
5.4	Stellungnahme: LEO Pharma GmbH .....	79
5.5	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	83
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	89
5.7	Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin, Dr. Ralph von Kiedrowski, Prof. Dr. Thomas Werfel.....	93
D.	Anlagen .....	101
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	101
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	109

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Baricitinib (Olumiant) wurde am 1. April 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 18. Oktober 2023 hat Baricitinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 13. November 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Baricitinib mit

dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen (Ggf.: sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Baricitinib (Olumiant) gemäß Fachinformation**

Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.05.2024):**

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 17 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

- topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3
- topische Calcineurininhibitoren

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

- b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

- c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 4
  - Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem) und Tacrolimus (moderates bis schweres atopisches Ekzem)
  - systemische Glukokortikoide (schweres Ekzem)
  - Ciclosporin (schwere atopische Dermatitis)
  - Antihistaminika
  - Dupilumab
  - Tralokinumab
  - Upadacitinib
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung der atopischen Dermatitis UV-Therapien (UVA/NB-UVB/Balneophototherapie) in Frage, jedoch nicht die UVA1, da sie keine erstattungsfähige Therapie darstellt.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 4. September 2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 4. September 2003); Aufhebungsbeschluss vom 17. August 2023 noch nicht in Kraft getreten
  - Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab vom 17. Mai 2018, 20. Februar 2020, 1. Juli 2021 und 21. September 2023
  - Beschluss über Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): „Balneophototherapie bei atopischem Ekzem“ vom 20. März 2020
  - Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Upadacitinib vom 17. Februar 2022
  - Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tralokinumab vom 12. Mai 2023
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Patientenpopulation a)

Für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime stehen die topischen Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3 und die Calcineurinhemmer Tacrolimus (0,03 %) und Pimecrolimus als topische Therapieoptionen zur Verfügung. Topische Glucocorticoide der Klasse 4 werden bei Kindern unter 12 Jahren in den Leitlinien nicht empfohlen und

sind laut Zulassung nur im Ausnahmefall angezeigt für Kinder unter 3 Jahren besteht eine Kontraindikation. Daher sind diese nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Entsprechend der S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“<sup>1</sup> wird empfohlen topische Calcineurininhibitoren bei Nichtansprechen oder Kontraindikationen der topischen Glukokortikoide einzusetzen. Nach Aussage der Leitlinie wird die Anwendung topischer Calcineurininhibitoren insbesondere für empfindliche Hautbereiche, in denen die Anwendung von TCS wahrscheinlich mit Nebenwirkungen verbunden ist, oder in Bereichen, in denen bereits Nebenwirkungen von topischen Glukokortikoiden aufgetreten sind, empfohlen.

Der Einsatz von Antihistaminika wird für die Behandlung der atopischen Dermatitis nicht empfohlen.

Als systemische Therapieoption im Rahmen eines optimierten Therapieregimes stehen die systemischen Glukokortikoide zur Verfügung. Eine solche Anwendung erfolgt in der Regel als kurzfristige Schubtherapie. Insbesondere auf Grund der starken Nebenwirkungen wird der längerfristige Einsatz von systemischen Glukokortikoiden bei Kindern nicht empfohlen, so dass diese nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden.

Basierend auf der vorliegenden Evidenz werden phototherapeutische Behandlungsformen für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen und sind demnach nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zum Einsatz kommt. Bei einer Unverträglichkeit kommen andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung. Insbesondere da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine Erkrankung mit fluktuierender Symptomatik – auch saisonal bedingt – handelt, muss die Behandlung individuell angepasst werden. Eine bestimmte Therapie, die für alle Patienten zweckmäßig ist, kann nicht bestimmt werden.

Eine Therapieanpassung während der Schübe ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen abzugrenzen. Eine Therapieanpassung während eines Schubes (z. B. kurzfristige Gabe von systemischen Glukokortikoiden) kann notwendig sein. Dies wäre als ein Bestandteil des patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Rahmen des Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen möglich sein. Eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend wird für die Behandlung der mittelschweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 2 bis 11 Jahren als zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung topischer Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3 und topischer Calcineurininhibitoren bestimmt.

#### Patientenpopulation b) und c)

Für die vorliegenden Patientenpopulationen der Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kindern von 2 bis 11 Jahren mit

---

1 Werfel T. et al. S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]. 2023. [Zugriff: 25.03.2024] [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-08.pdf)

schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt, steht als Therapieoption der Wirkstoff Dupilumab zur Verfügung. Basierend auf dem Beschluss über die Nutzenbewertung vom 17. Mai 2018 konnte Dupilumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zeigen. Mit Beschlüssen vom 20. Februar 2020, 1. Juli 2021 und 21. September 2023 wurden darüber hinaus nicht quantifizierbare Zusatznutzen von Dupilumab für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und für Kinder mit schwerer atopischer Dermatitis festgestellt. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt Dupilumab eine adäquate Therapieoption für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommt, dar. Somit liegt Evidenz zum Vorteil für einen Wirkstoff vor, der sich inzwischen auch in der praktischen Anwendung bewährt hat.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden der JAK-Inhibitor Upadacitinib und der monoklonale Antikörper Tralokinumab im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen durch den G-BA bewertet. Sowohl für den Wirkstoff Upadacitinib wie auch den Wirkstoff Tralokinumab konnte bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt werden, da für diese Patientenpopulation keine geeigneten Daten vorlagen. Daher werden Upadacitinib und Tralokinumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Patientengruppen b) und c) bestimmt.

Auch bei einer dauerhaften bzw. kontinuierlichen systemischen Therapie können topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 3 bzw. 4 und die Calcineurin-Hemmer (TCI) Tacrolimus und Pimecrolimus gemäß den Leitlinien zusätzlich als topische Therapieoptionen für einzelne Läsionen oder in einem begrenzten Zeitraum angezeigt sein.

Bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kindern von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, stellt Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Baricitinib wie folgt bewertet:

a) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Für Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Für Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung für die Patientenpopulationen a) bis c):

Es wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

In der zulassungsbegründenden Studie BREEZE-AD-PEDS wurde über 16 Wochen ein randomisierter Vergleich gegenüber Placebo durchgeführt. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Aus dieser Studie lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Baricitinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen auf Basis des Patientenalters und des Schweregrads der Erkrankung unterschieden:

Patientengruppe a)

Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung topischer Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3 und topischer Calcineurininhibitoren bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da keine relevante Studie identifiziert werden konnte. Ein Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Patientengruppe b)

Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da keine relevante Studie identifiziert werden konnte. Ein Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Patientengruppe c)

Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da keine relevante Studie identifiziert werden konnte. Ein Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen werden als unterschätzt angesehen. Daher werden den Angaben die Daten aus den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab<sup>2,3,4</sup> in den Indikationsgebieten mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Jugendlichen sowie schwere atopische Dermatitis bei Kindern, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen zugrunde gelegt. Trotz des in Teilen abweichenden Umfangs der Patientenpopulationen werden die in den Verfahren zu Dupilumab angegebenen Patientenzahlen als in einer plausibleren Größenordnung liegend eingeschätzt.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Olumiant (Wirkstoff: Baricitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/olumiant-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_de.pdf)

---

<sup>2</sup> Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Februar 2020

<sup>3</sup> Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 1. Juli 2021

<sup>4</sup> Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. September 2023

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Baricitinib sollte durch in der Therapie mit atopischer Dermatitis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei der Kostendarstellung wurden nur verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel einbezogen. Bei der topischen Behandlung mit Glukokortikoiden kommen häufig Rezepturen zum Einsatz, die hier nicht berücksichtigt wurden.

Die topischen Therapieoptionen werden je nach Ausprägung und Lokalisation der Erkrankung patientenindividuell eingesetzt. Die Therapie wird insbesondere an das patientenindividuelle Auftreten der Schübe angepasst, so dass die Behandlungsdauer patientenindividuell ist. Beispielhaft wird jeweils ein Wirkstoff der topischen Glukokortikoide der Klasse II (Hydrocortisonbutyrat) und der Klasse III (Methylprednisolon) dargestellt.

### Behandlungsdauer:

- a) Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3 oder Tacrolimus (topisch)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Prednisolon	1 x täglich für 2 Wochen		patientenindividuell unterschiedlich	
Hydrocortisonbutyrat	1-2 x täglich für 1-2 Wochen		patientenindividuell unterschiedlich	
Methylprednisolon	1 x täglich für 2 Wochen		patientenindividuell unterschiedlich	
Tacrolimus	1 x täglich – 2 x wöchentlich		patientenindividuell unterschiedlich	

b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

und

c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Baricitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI				
Dupilumab	< 12 Jahre kontinuierlich 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
	≥ 12 Jahre kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,0	1	26,0
Prednisolon	1 x täglich für 2 Wochen		patientenindividuell unterschiedlich	
Hydrocortisonbutyrat	1-2 x täglich für 1-2 Wochen		patientenindividuell unterschiedlich	
Methylprednisolon	1 x täglich für 2 Wochen		patientenindividuell unterschiedlich	
Pimecrolimus	2 x täglich		patientenindividuell unterschiedlich	
Tacrolimus	1 x täglich – 2 x wöchentlich		patientenindividuell unterschiedlich	

#### Verbrauch:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung<sup>5</sup>“ (durchschnittliches Körpergewicht von Zweijährigen mit 14,1 kg, von 5-Jährigen mit 20,8 kg von 6-Jährigen mit 23,6 kg, 11-Jährigen mit 42,1 kg und und 12-Jährigen

<sup>5</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

mit 47,1 kg) zugrunde gelegt. Der „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung<sup>6</sup>“ wurde für die ≤ 17-Jährigen zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 67,2 kg).

a) Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baricitinib	< 30 kg 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365,0	365,0 x 2 mg
	≥ 30 kg 4 mg	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365,0 x 4 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 oder Tacrolimus (topisch)					
Hydrocortisonbutyrat		patientenindividuell unterschiedlich			
Methylprednisolon		patientenindividuell unterschiedlich			
Tacrolimus		patientenindividuell unterschiedlich			

<sup>6</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

und

c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baricitinib	< 30 kg 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365,0	365,0 x 2 mg
	≥ 30 kg 4 mg	4 mg	1 x 4 mg	365,0	365,0 x 4 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI					
Dupilumab	< 12 Jahre 300 mg	300 mg	1 x 300 mg	13,0	13,0 x 300 mg
	≥ 12 Jahre < 60 kg 200 mg ≥ 60 kg 300 mg	200 mg oder 300 mg	1 x 200 mg oder 1 x 300 mg	26,0	26 x 200 mg oder 26 x 300 mg
Hydrocortisonbutyrat	patientenindividuell unterschiedlich				
Methylprednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Pimecrolimus	patientenindividuell unterschiedlich				
Tacrolimus	patientenindividuell unterschiedlich				

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

## Kosten der Arzneimittel:

### Patientengruppen a) bis c)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Baricitinib 2 mg	98 FTA	4 043,77 €	2,00 €	227,65 €	3 814,12 €
Baricitinib 4 mg	98 FTA	4 043,77 €	2,00 €	227,65 €	3 814,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	3 944,20 €	2,00 €	221,96 €	3 720,24 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	3 944,20 €	2,00 €	221,96 €	3 720,24 €
Prednisolon 4 mg (topisch)	100 CRE	20,49 €	2,00 €	0,73 €	17,76 €
Hydrocortisonbutyrat 0,1 % <sup>7</sup> (topisch)	100 CRE	12,41 €	2,00 €	0,09 €	10,32 €
Methylprednisolon 0,1 % <sup>7</sup> (topisch)	100 EMU	12,41 €	2,00 €	0,09 €	10,32 €
Pimecrolimus 10 mg (topisch)	100 CRE	106,53 €	2,00 €	7,53 €	97,00 €
Tacrolimus 0,03 % (topisch)	60 SAL	65,72 €	2,00 €	4,30 €	59,42 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; CRE = Creme; EMU= Emulsion; ILO = Injektionslösung; SAL = Salbe					

Stand Lauer-Steuer: 15. April 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Vor der Anwendung von Baricitinib sind die Patientinnen und Patienten auf aktive und auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen sowie auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen.

<sup>7</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin/Patient pro Jahr
Baricitinib	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	17,42 €	17,42 €
Baricitinib	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>8</sup>	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32817) <sup>9</sup>	1	89,50 €	89,50 €

## 2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer

<sup>8</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

<sup>9</sup> Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.

Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

## Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Baricitinib (Olumiant); Olumiant 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten;  
Stand: Oktober 2023

b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Baricitinib (Olumiant); Olumiant 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten;  
Stand: Oktober 2023

c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Baricitinib (Olumiant); Olumiant 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten;  
Stand: Oktober 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. November 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 13. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Baricitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Baricitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 7. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. März 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. April 2024 16. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis,  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre)

Vom 2. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. März 2024 (BAnz AT 14.06.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Baricitinib in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2024 zu dem Anwendungsgebiet „Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, RF+ oder RF– polyartikulär und erweitert oligoartikulär,  $\geq 2$  Jahre“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

## Baricitinib

Beschluss vom: 2. Mai 2024

In Kraft getreten am: 2. Mai 2024

BAnz AT 27.06.2024 B4

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Oktober 2023):

Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Mai 2024)

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 17 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

- topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3
- topische Calcineurininhibitoren

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber Dupilumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber Dupilumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>10</sup>

- a) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

<sup>10</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-109) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen  
ca. 2 700 bis 3 900 Patientinnen und Patienten
- b) Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen  
ca. 9 700 bis 14 100 Patientinnen und Patienten
- c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen  
ca. 5 300 bis 10 600 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Olumiant (Wirkstoff: Baricitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/olumiant-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Baricitinib sollte durch in der Therapie mit atopischer Dermatitis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baricitinib	14 205,65 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	14 387,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Prednisolon <sup>11</sup>	patientenindividuell unterschiedlich
Hydrocortisonbutyrat <sup>12</sup>	patientenindividuell unterschiedlich
Methylprednisolon <sup>13</sup>	patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus	patientenindividuell unterschiedlich
Pimecrolimus	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

- b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

und

- c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baricitinib	14 205,65 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,82 €
gesamt:	14 387,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dupilumab	8 060,52 € - 16 121,04 €
Hydrocortisonbutyrat	patientenindividuell unterschiedlich
Methylprednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus	patientenindividuell unterschiedlich

<sup>11</sup> Prednisolon wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse I dargestellt.

<sup>12</sup> Hydrocortisonbutyrat wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse II dargestellt.

<sup>13</sup> Methylprednisolon wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse III dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Pimecrolimus	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

## **5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 27.06.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. November 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Baricitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis,  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre) - Gemeinsamer



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, $\geq 2$ bis $< 18$ Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Baricitinib
- **Handelsname:** Olumiant
- **Therapeutisches Gebiet:** atopische Dermatitis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.03.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-11-15-D-989)

### Modul 1

(PDF 385,61 kB)

### Modul 2

(PDF 313,97 kB)

### Modul 3

(PDF 1,51 MB)

### Modul 4

(PDF 1,10 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6,06 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Baricitinib (Olumiant)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1011/>

15.02.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis,  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre) - Gemeinsa  
Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen  
und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.b.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

- a. **Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen:** Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:
- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3
  - Tacrolimus (topisch)
  - Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
- b. 1. **Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen:** Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:
- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3
  - Tacrolimus (topisch)
- Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
2. **Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen:** Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)
- c. **Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen:** Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

Stand der Information: November 2022

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 527,03 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 245,21 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.03.2024
  - Mündliche Anhörung: 25.03.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.03.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.03.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Baricitinib - 2023-11-15-D-989*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 25.03.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.03.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis,  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre) - Gemeinsa

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.04.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.11.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.11.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 15.11.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 15.11.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. März 2024 um 11:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**  
**Wirkstoff Baricitinib**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	07.03.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	28.02.2024
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	29.02.2024
LEO Pharma GmbH	04.03.2024
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	07.03.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.03.2024
<p>Prof. Dr. Matthias Augustin            Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei            Pflegeberufen (IVDP),            Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf            Dr. Ralph von Kiedrowski            Dermatologische Praxis Selters            Für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)            Prof. Dr. Thomas Werfel            Klinik für der Dermatologie, Allergologie und Venerologie der            Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)            für die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie            (DGAKI)</p>	20.03.2024

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Prof. Dr. Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Zschocke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Schlöbe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Henkel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Kämmer	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja

Frau Yearley	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Herr Mehlig	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Sander	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
LEO Pharma GmbH						
Herr Dambacher	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Koch	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Henke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Rauber- Ellinghaus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<p>Prof. Dr. Matthias Augustin  Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum  Hamburg-Eppendorf  Dr. Ralph von Kiedrowski  Dermatologische Praxis Selters, Für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)  Prof. Dr. Thomas Werfel  Klinik für der Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)  für die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)</p>						
Hr. Prof. Dr. Werfel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Augustin	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Dr. von Kiedrowski	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	07.03.2024
Stellungnahme zu	Baricitinib / Olumiant® D-989
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet.</p> <p><b>Allgemeine Anmerkungen</b></p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffes Baricitinib (Olumiant®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) Stellung zur Nutzenbewertung gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO, publiziert am 15. Februar 2024 im IQWiG-Bericht Nr. 1717 [1] zu dem am 13. November 2023 von Lilly eingereichten Nutzendossier [2].</p> <p>Die Nutzenbewertung von Baricitinib erfolgt in der Indikation der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis (AtD) bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis einschließlich 17 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen [3].</p> <p><b>Zulassung von Baricitinib und klinische Phase 3 Studie JAIP</b></p> <p>Seit dem 18. Oktober 2023 ist Baricitinib zur Behandlung der pädiatrischen AtD zugelassen. Bei der AtD handelt es sich um eine chronisch entzündliche Hauterkrankung. Das klassische klinische Merkmal der AtD ist das Auftreten von Ekzemen der Haut. Insbesondere der intensive, oft als quälend empfundene Juckreiz, die teils gravierenden Schlafstörungen und die</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>zur Studie BREEZE-AD-PEDS [I4V-MC-JAIP]:</i></p> <p>In der zulassungsbegründenden Studie BREEZE-AD-PEDS [I4V-MC-JAIP] wurde über 16 Wochen ein randomisierter Vergleich gegenüber Placebo durchgeführt.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stigmatisierung sind für die Patienten sehr belastend. Mit Baricitinib steht nun eine neue, schnell wirksame, orale Behandlungsoption zur Verfügung, und zwar bereits für Kleinkinder ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD. Für Patienten zwischen 2 und 11 Jahren mit mittelschwerer AtD ist Baricitinib die erste zugelassene, systemische Therapie.</p> <p>Die klinische Prüfung von Baricitinib an pädiatrischen Patienten mit AtD erfolgte in der pivotalen JAIP-Studie, die mit Genehmigung des pädiatrischen Prüfplans durch den Pädiatrieausschuss der europäischen Arzneimittelagentur festgelegt und von der Zulassungsbehörde als adäquat erachtet wurde. Das Design der Studie berücksichtigt, gemäß der gesetzlichen Bestimmungen und Rahmenbedingungen, hierbei die besondere Schutzbedürftigkeit von Kindern und Jugendlichen, die an der klinischen Studie teilnahmen. Den Anforderungen des G-BA zur Nutzenbewertung von Baricitinib in dieser vulnerablen Patientengruppe wird die Studie allerdings nicht gerecht – Dauer und Umsetzung der zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Kontrollarm entsprechen nicht den Anforderungen des G-BA.</p> <p>In der JAIP-Studie zeigte sich, dass unter Baricitinib (4 mg-Äquivalent zu Erwachsenen) zu Woche 16 mehr als ein Drittel der Patienten eine nahezu bzw. komplette Erscheinungsfreiheit der Haut erreichte (Baricitinib: 41,7% vs. Placebo: 16,4%). Über die Hälfte der Patienten hatten zu Woche 16 ein EASI-75-Ansprechen (Baricitinib: 52,5% vs. Placebo: 32,0%). Eine klinisch relevante Verringerung des Juckreizes zeigte sich bei ca. einem Drittel der Patienten (Baricitinib: 35,5% vs. Placebo: 16,4%; erhoben mittels Itch NRS bei Patienten</p>	<p>In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Aus dieser Studie lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Alter von 10 bis &lt; 18 Jahren). Die Wirksamkeit war über die 16-wöchige doppelblinde Behandlungsphase beständig. Die Anwendung von Baricitinib führte darüber hinaus zu einem geringeren Einsatz von topischen Kortikosteroiden (TCS). Das Sicherheitsprofil von Baricitinib bei Kindern und Jugendlichen entspricht weitgehend dem der Erwachsenen. Das Hauptrisiko des Auftretens von Infektionen ist medizinisch beherrschbar [4].</p> <p>Durch die Anwendung von Baricitinib werden die übergeordneten Therapieziele erreicht, d.h. eine Verbesserung der Symptomatik und das Erreichen einer langfristigen Kontrolle der Krankheitsaktivität.</p> <p><b>Abweichung von der vom G-BA festgelegten zVT durch Lilly</b></p> <p>Generell sind im Rahmen der vorliegenden frühen Nutzenbewertung Jugendliche und Kinder mit AtD zu betrachten, für die eine <u>kontinuierliche</u> systemische Therapie angezeigt ist. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass der Wirkstoff Baricitinib – im Gegensatz zu TCS - als kontinuierliche Therapie geprüft wurde und angewendet wird [5].</p> <p>Für <b>Kinder von 2-5 Jahren mit schwerer AtD</b> steht mit Dupilumab ein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung, welches vergleichbar zu Baricitinib kontinuierlich angewendet wird und systemisch wirkt.</p> <p><b>Daher stellt nach Auffassung von Lilly in dieser Patientengruppe Dupilumab die geeignete zVT im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dar.</b></p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die für diese Patientengruppe vom G-BA festgelegte topische Therapie widerspricht den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie, die in dieser Therapiesituation eine Systemtherapie vorsieht [6]. Daher ist die Festlegung von TCS als zVT in dieser Therapiesituation nach Auffassung von Lilly im Rahmen der Nutzenbewertung nicht sachgerecht (nähere Ausführungen unter „spezifische Aspekte“).</p> <p><b>Ermittlung der Größe der Zielpopulation von Baricitinib</b></p> <p>Für die Ermittlung der Größe der Zielpopulation von Baricitinib sind drei Faktoren zu berücksichtigen: die Krankheitsschwere (mittelschwer bis schwer), die Eignung für eine Systemtherapie (kein oder ungenügendes vorheriges Ansprechen auf TCS) sowie die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Anwendung (kurze Intervalltherapie mit z.B. oralen Kortikosteroiden nicht ausreichend bzw. nicht angezeigt).</p> <p>Die im IQWiG-Bericht implizierte Annahme, dass mit der Zulassung von Baricitinib nun für bestimmte Patientengruppen die Anwendung von TCS systematisch durch Baricitinib ersetzt werden könne, ist kritisch zu bewerten: es liegt nach Kenntnis von Lilly keine Validierungsstudie vor, die untersucht, inwieweit die alleinige Anwendung eines TCS die Notwendigkeit einer kontinuierlichen systemischen Behandlung anzeigt. Daher ist das Vorgehen</p>	<p><i>zur zVT-Bestimmung:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>a) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3</li> <li>- topische Calcineurininhibitoren</li> </ul> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p><u>b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)</p> <p><u>c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Lilly zur Ermittlung der Patientenzahlen geeigneter, auch wenn sich aus diesem Vorgehen vermutlich die Untergrenze der Patientenzahlen ableitet (nähere Ausführungen unter „spezifische Aspekte“).	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>  Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)  Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.6	<p><b>Abweichung der zVT für Kinder von 2 bis 5 Jahren mit schwerer AtD</b></p> <p>Hintergrund:</p> <p>Gemäß IQWiG-Bericht, weicht „[...] der pU zum Teil von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und spaltet die Population aus Fragestellung 1 basierend auf dem vorhandenen Schweregrad der atopischen Dermatitis in 2 Populationen auf. Für die Population der Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für die Population der Kinder von 2 bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis legt der pU hingegen Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden und / oder topischen Calcineurininhibitoren) als Vergleichstherapie fest.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Folgenden legt Lilly die Gründe für die Abweichung von der vom G-BA festgelegten zVT für Kinder von 2 bis 5 Jahren mit schwerer AtD dar.</p>	<p>Für die vorliegenden Patientenpopulationen der Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kindern von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt, steht als Therapieoption der Wirkstoff Dupilumab zur Verfügung. Basierend auf dem Beschluss über die Nutzenbewertung vom 17. Mai 2018 konnte Dupilumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zeigen. Mit Beschlüssen vom 20. Februar 2020, 1. Juli 2021 und 21. September 2023 wurden darüber hinaus nicht quantifizierbare Zusatznutzen von Dupilumab für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und für Kinder mit schwerer atopischer Dermatitis festgestellt. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt Dupilumab eine adäquate Therapieoption für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommt, dar. Somit</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA untergliederte die Zielpopulation in vier Teilpopulationen mit den jeweils zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien. Bei den Teilpopulationen unterschied der G-BA nach Alterskategorie, Schweregrad der AtD und Zulassungsstatus der jeweiligen zVT: Dupilumab wurde als zVT für die Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer AtD sowie die 12 bis einschließlich 17-jährigen mit mittelschwerer bis schwerer AtD festgelegt, entsprechend dem zum Beratungszeitpunkt aktuellen Zulassungsstatus von Dupilumab. Für die verbleibenden Patientenpopulationen der 2- bis 5-Jährigen mit mittelschwerer bis schwerer AtD sowie der 6- bis 11-Jährigen mit mittelschwerer AtD wurde ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime bestehend aus topischen Glukokortikoiden der Klassen 2 bis 3 und Tacrolimus festgelegt, in Ermangelung systemischer Arzneimittel, die kontinuierlich anwendbar sind [5].</p> <p>Aufgrund der erfolgten Zulassungserweiterung von Dupilumab am 15.03.2023 für Patienten von 2 bis 5 Jahren mit schwerer AtD, passte Lilly die vom G-BA festgelegte zVT für diese Patientenpopulation an, und zog anstelle des patientenindividuell optimierten Therapieregimes bestehend</p>	<p>liegt Evidenz zum Vorteil für einen Wirkstoff vor, der sich inzwischen auch in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p> <p>Auch bei einer dauerhaften bzw. kontinuierlichen systemischen Therapie können topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 3 bzw. 4 und die Calcineurin-Hemmer (TCI) Tacrolimus und Pimecrolimus gemäß den Leitlinien zusätzlich als topische Therapieoptionen für einzelne Läsionen oder in einem begrenzten Zeitraum angezeigt sein.</p> <p>Bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kindern von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, stellt Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus topischen Therapien Dupilumab als zVT heran [7]. Dupilumab erfüllt nach Auffassung von Lilly alle Anforderungen an die zVT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dupilumab ist im Anwendungsgebiet zugelassen [8].</li> <li>▪ Dupilumab wird im Anwendungsgebiet von der S3-Leitlinie empfohlen [6].</li> <li>▪ Für Dupilumab liegt im Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen gemäß G-BA Beschluss vor [9].</li> <li>▪ Konsistent zur Nutzenbewertung bei Erwachsenen ist Dupilumab als zVT auch für die Kinder von 2-5 Jahren mit schwerer AtD festzulegen.</li> <li>▪ Das Behandlungskonzept für Baricitinib beruht - in Analogie zu Dupilumab – auf einer kontinuierlich systemischen Anwendung – im Gegensatz zur Anwendung von topischen Cortison-haltigen Therapien: Die kontinuierliche Langzeitanwendung von topischen Kortikosteroiden wird aufgrund des Risikos lokaler Nebenwirkungen wie Hautatrophie und Pigmentstörungen nicht empfohlen. Darüber hinaus haben Kinder ein proportional größeres Verhältnis von Körperoberfläche zu Gewicht und haben daher einen höheren Absorptionsgrad für die gleiche Menge an TCS, das aufgetragen wird. Daher können topisch</li> </ul>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>applizierte Kortikosteroide, insbesondere hoch- und sehr hochwirksame Wirkstoffe, die über längere Zeiträume angewendet werden, in einem Maße absorbiert werden, welche ausreichen, um systemische Nebenwirkungen hervorzurufen [10].</p> <p>A. Zusammenfassend sollten nur vergleichbare Behandlungskonzepte in die Nutzenbewertung einfließen, sofern die Voraussetzungen (z.B. Zulassungsstatus) dafür gegeben sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der Zulassungserweiterung von Dupilumab und des vom G-BA attestierten Zusatznutzens von Dupilumab sowie der S3-Leitlinienempfehlung kommt Lilly zu dem Schluss, dass Dupilumab als zVT für Patienten von 2 bis 5 Jahren mit schwerer AtD gerechtfertigt ist und daher als zVT festgelegt werden sollte.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.11	<p><b>Allgemeines Vorgehen zur Herleitung der Größe der Zielpopulation – Aufgreifkriterium für die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Systemtherapie</b></p> <p>Hintergrund:</p> <p>Gemäß IQWiG-Bericht „[...] führt insbesondere die vom pU vorgenommene Operationalisierung des Schweregrades und des Infragekommens einer systemischen Therapie zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen [...]“. Dies wird im IQWiG-Bericht damit begründet, dass „[...] der pU Verordnungen von OCS sowie TCS und topischen Calcineurininhibitoren (TCI) wie Tacrolimus nicht heranzieht.“ Diese seien aber gemäß IQWiG zu berücksichtigen, und zwar vor dem Hintergrund der Einschränkungen der Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen im Analysejahr. Es sei davon auszugehen, dass „[...] auch ein Teil der Kinder und Jugendlichen – in besonderem Maße derjenigen Population der Fragestellung 1 [Anm.: 2- bis 5-Jährige mit schwerer AtD) – mit Verordnungen von TCS der Klassen 2 bis 4, TCI und OCS von dem Anwendungsgebiet von Baricitinib umfasst sind. Diese Patientinnen und</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen werden als unterschätzt angesehen. Daher werden den Angaben die Daten aus den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab<sup>2,3,4</sup> in den Indikationsgebieten mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Jugendlichen sowie schwere atopische Dermatitis bei Kindern, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen zugrunde gelegt. Trotz des in Teilen abweichenden Umfangs der Patientenpopulationen werden die in den Verfahren zu Dupilumab angegebenen Patientenzahlen als in einer plausibleren Größenordnung liegend eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Patienten werden durch das Vorgehen des pU in diesem Schritt nicht erfasst.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Baricitinib umfasst Patienten, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist – bei diesen Patienten ist von einer konstant hohen Krankheitsaktivität der AtD auszugehen.</p> <p>Um die Anzahl der Patienten, die für eine kontinuierliche Therapie mit Baricitinib in Frage kommen, zu bestimmen, hat Lilly auf Grundlage einer GKV-Routinedatenanalyse Patienten identifiziert, die mindestens eine Verordnung einer systemischen Therapie (einschl. Dupilumab, Upadacitinib, Tralokinumab, Abrocitinib, Ciclosporin, Azathioprin (off-label), Mycophenolsäure (off-label) und Methotrexat (off-label)) erhielten [11]. Die Verordnungen mussten in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer AtD Diagnose stehen. Dazu wurde das bei Analysen mit Sekundärdaten notwendige M2Q-Kriterium (z.B. zwei bestätigte Diagnosen im ambulanten Sektor in unterschiedlichen Quartalen desselben Kalenderjahrs) berücksichtigt. Die Verordnung einer</p>	<hr/> <p><sup>2</sup> Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Februar 2020</p> <p><sup>3</sup> Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 1. Juli 2021</p> <p><sup>4</sup> Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. September 2023</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>systemischen Therapie ist ein direkter Indikator für die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Systemtherapie, und wurde daher von Lilly als Aufgreifkriterium zur Bestimmung der Patientenzahl herangezogen.</p> <p>In einem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Dupilumab wurden bestimmte Behandlungssequenzen von TCS als Indikator für die Notwendigkeit einer systemischen kontinuierlichen Therapie herangezogen [12]. Die in diesem Verfahren getroffene Annahme - wiederholte Verordnungen von stark bis sehr stark wirksamen TCS oder Eskalation der TCS zeigen die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Systemtherapie an - mag zwar vor dem Hintergrund der Einschränkungen der Versorgungssituation für einen gewissen Anteil von Patienten zutreffen, sie ist aber nach Auffassung von Lilly <u>nicht für alle Patienten in dieser Therapiesituation generalisierbar</u>. Denn für die Patienten stehen grundsätzlich zugelassene oder off-label Arzneimittel mit entsprechender Leitlinien-Empfehlung zur Verfügung [6]. Es besteht also keine zwingende Notwendigkeit, auf TCS auszuweichen, wenn die Indikation für eine Systemtherapie gegeben ist: allein die eingeschränkte Auswahl von Systemtherapien rechtfertigt nicht in jedem Fall, den Gebrauch von den zur Verfügung stehenden Arzneimitteln (z.B. Ciclosporin) zu unterlassen.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Heranziehen von TCS-Behandlungssequenzen zur Herleitung der Patientenzahlen führt daher nach Auffassung von Lilly zu einer Überschätzung der Patientenzahlen.</p> <p>Diese Unsicherheit hat Lilly mit der aktuellen Krankenkassenanalyse adressiert, und TCS-Behandlungssequenzen nicht als Indikator für die Notwendigkeit einer kontinuierlichen systemischen Therapie herangezogen. Lilly stimmt hierbei der Feststellung im IQWiG-Bericht zu, dass die von Lilly ermittelten Patientenzahlen die Untergrenze für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Baricitinib darstellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die von Lilly ermittelte Größe der Zielpopulation ist in der Nutzenbewertung adäquat zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.12	<p><b>Allgemeines Vorgehen zur Herleitung der Größe der Zielpopulation – Differenzierung zwischen mittelschwerer und schwerer AtD</b></p> <p>Hintergrund:</p> <p>Gemäß IQWiG-Bericht ist die von Lilly vorgenommene Herleitung der Anzahl von Patienten mit mittelschwerer und schwerer AtD mit Unsicherheit verbunden. Im Bericht wird in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass in der Literatur ein wesentlich niedriger Anteil an schweren Erkrankungen im Vergleich zu nicht-schweren Erkrankungen beschrieben wird.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Auf Basis der verfügbaren Informationen im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse können keine Aussagen zum Anteil von Patienten mit mittelschwerem bzw. schwerem Erkrankungsverlauf getroffen werden. Angaben aus der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur beziehen sich auf die Grundgesamtheit prävalenter Fälle – unabhängig davon, ob für die Patienten eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist – und lassen sich somit nicht auf die im Rahmen der</p>	Die weiteren Ausführungen zur Herleitung der Größe der Zielpopulation werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankenkassenstudie verwendete Stichprobe (AtD-Patienten mit mindestens einer Verordnung einer Systemtherapie im Bezugsjahr) übertragen.</p> <p>Eine schwere AtD-Erkrankung ist zwar seltener als eine mittelschwere Erkrankung, bei Zugrundelegung der S3-Leitlinie ist die schwere AtD jedoch mit Systemtherapien zu behandeln, während Patienten mit mittelschwerer AtD vornehmlich mit TCS oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt werden [6]. Nur im Falle des unzureichenden Ansprechens auf TCS oder TCI eine Systemtherapie in Erwägung zu ziehen ist. Damit spiegelt sich die Prävalenz von mittelschwerer vs. schwerer AtD nicht im selben Verhältnis zur Anwendung von Systemtherapien bei mittelschwerer vs. schwerer AtD wider: die Anteile von Patienten mit mittelschwerer vs. schwerer AtD, die eine Systemtherapie benötigen, gleichen sich nach Schätzung von Lilly vielmehr auf ein Verhältnis von 1:1 an (zu näheren Ausführungen, siehe Modul 3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die von Lilly ermittelte Größe der Teilpopulationen ist in der Nutzenbewertung adäquat zu berücksichtigen.	
II.5	<p><b>Sonstige Aspekte zur Herleitung der Zielpopulationsgröße – Implikationen von Komorbidität</b></p> <p>Hintergrund:</p> <p>Im IQWiG-Bericht wird darauf hingewiesen, dass eine Diskussion zu einem möglichen Einfluss von Einschränkungen in der Baricitinib-Anwendung auf die Größe der Zielpopulation in Modul 3 A nicht zu entnehmen ist (Einschränkungen beziehen sich auf atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte oder andere kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte)).</p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lilly stellt klar, dass die beschriebenen Erkrankungen und Risikofaktoren nur sehr selten bei Kindern und Jugendlichen auftreten. Die Einschränkungen in der Anwendung von Baricitinib haben also keinen relevanten Einfluss auf die Schätzung der Größe der Zielpopulation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	
II.10	<p><b>Sonstige Aspekte zur Herleitung der Zielpopulationsgröße – Darstellung der Routinedatenanalyse</b></p> <p>Hintergrund: Gemäß IQWiG-Bericht wird eine transparente Darstellung der Routinedatenanalysen empfohlen, einschließlich der Angaben zu Charakteristika der Basispopulation und Altersstruktur.</p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lilly hat eine Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben. Als Grundlage für die GKV-Routinedatenanalyse diente die Forschungsdatenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung WIG2-Forschungsdatenbank). Die WIG2-Forschungsdatenbank enthält die anonymisierten Längsschnittdaten (Zeitraum: 2010 bis 2021) von ca. 4,5 Millionen Versicherten innerhalb der GKV und ist hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung als repräsentativ für Deutschland anzusehen. In Modul 3 wurde eine kurze Zusammenfassung des Berichts gegeben. Lilly verweist für weitergehende Informationen auf den finalen Bericht, der im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme beigelegt wird [11].</p> <p>Ähnliche Analysen mit der gleichen Datenbank oder vergleichbaren Datenbanken kamen bereits in früheren Verfahren zum Einsatz. Die jeweiligen Studienprotokolle haben sich immer an den etablierten Standards zur Planung und Durchführung von Sekundärdatenanalysen („Gute Praxis Sekundärdatenanalyse - GPS“) orientiert [13].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine.	
II.10	<p><b>Sonstige Aspekte zur Herleitung der Zielpopulationsgröße – Alterskohorten in der Routinedatenanalyse</b></p> <p>Hintergrund:</p> <p>Gemäß IQWiG-Bericht wurde die Anzahl der Patienten aus den WIG2-Daten für andere Altersgruppen hochgerechnet (1 bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre) als in den Fragestellungen der Nutzenbewertung (also 2-5, 6-11 und 12-17 Jahre) festgelegt.</p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lilly stellt klar, dass die gemäß Protokoll definierten und ausgewerteten Alterskohorten den Vorgaben der Fragestellungen entsprechen (2-5 Jahre, 6-11 Jahre und 12-17 Jahre).  Vorgeschlagene Änderung:  Keine.	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Baricitinib (atopische Dermatitis, 2 bis 17 Jahre) IQWiG- Bericht – Nr. 1717 – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-109\\_baricitinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-109_baricitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf). [05.03.2024]
2. Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis,  $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre). 2023. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1011/>. [02.03.2024]
3. Lilly Deutschland GmbH Fachinformation - Olumiant® (Stand November 2023). 2023.
4. Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M, Paller A, Yang CY, Prakash A, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). Br J Dermatol. 2023;189(1):23-32. DOI:<https://doi.org/10.1093/bjd/ljad096>
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022\_B-238; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren. 2022.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem] AWMF-Register-Nr.: 013-027. 2023. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027/S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2024-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027/S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2024-01.pdf). [06.03.2024]
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Dupilumab (Dupixent®) Modul 1. Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. 2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6503/2023\\_03\\_29\\_Modul1\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6503/2023_03_29_Modul1_Dupilumab.pdf). [05.03.2024]
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation - Dupixent® (Stand August 2023). 2023.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 Monate bis 5 Jahre). . 2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6171/2023-09-21\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-925\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6171/2023-09-21_AM-RL-XII_Dupilumab_D-925_BAnz.pdf). [05.03.2024]
10. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338-51. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>
11. Lilly Deutschland GmbH. Final Study Report 2022-12065 Epidemiology of atopic dermatitis (AD) in children from 2 up to 17 years in Germany who received systemic therapy (moderate to severe AD) – database analysis of German health insurance fund claims. 2023.
12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dupilumab (Dupixent®) Modul 3I. Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. 2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6505/2023\\_03\\_29\\_Modul3I\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6505/2023_03_29_Modul3I_Dupilumab.pdf). [05.03.2024]

13. Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) Leitlinien und Empfehlungen, 3. Fassung 2012, geringfügig modifiziert 2014. 2014. URL: [https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/GPS\\_revision2-final\\_august2014.pdf](https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/GPS_revision2-final_august2014.pdf). [05.03.2024]

## 5.2 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	15.02.2024
Stellungnahme zu	Baricitinib / Olumiant®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. Februar 2024 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Baricitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, <math>\geq 2</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre)[1].</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf das aktuelle Anwendungsgebiet (<math>\geq 2</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre):</p> <p>„Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen [2].“</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.9 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt bezüglich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an, dass der pU zum Teil hiervon abweicht und für Kinder von 2 bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden und / oder topischen Calcineurininhibitoren) als Vergleichstherapie festlegt [1].</p> <p>MSD stimmt dem Vorgehen des pU zu.</p> <p>Dupilumab besitzt für Kinder von 2 bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis eine Zulassung: „Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [3].“ Auch die aktuellen Leitlinien S3LL haben eine starke Empfehlung ausgesprochen Dupilumab bei Kindern mit moderater bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, einzusetzen [4].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>a) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3</li> <li>– topische Calcineurininhibitoren</li> </ul> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p><u>b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berücksichtigung von Dupilumab als zweckmäßig Vergleichstherapie für Kinder von 2 bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)</p> <p><u>c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)</p>

## Literaturverzeichnis

1. (IQWiG) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2024). Baricitinib (atopische Dermatitis, 2 bis 17 Jahre) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. IQWiG Berichte Nr. 1717 Stand: 07.02.2024. [Zugriff: 15.02.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7149/2023-11-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Baricitinib\\_D-989.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7149/2023-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Baricitinib_D-989.pdf).
2. GmbH Lilly Deutschland (2024). Fachinformation Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten Stand: Oktober 2023. [Zugriff: 15.02.2024]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
3. GmbH. Sanofi (2024). Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigen Stand: August 2023. [Zugriff: 15.02.2024]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
4. (DDG). Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (2023). S3LL Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem] AWMF-Register-Nr.: 013-027, 2023 Stand: 16.06.2023. [Zugriff: 15.02.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027l\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027l_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf).

### 5.3 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	26.Februar.2024
Stellungnahme zu	Baricitinib (Olumiant®)
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</i> <i>Mainzer Straße 81</i> <i>65189 Wiesbaden</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b> Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2024 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Baricitinib (Olumiant®) (Lilly Deutschland GmbH) in der Indikation atopische Dermatitis, <math>\geq 2</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre, veröffentlicht (<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1011/#nutzenbewertung">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1011/#nutzenbewertung</a>). Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG nach §35a SGB V (IQWiG Bericht-Nr. 1717).</p> <p>Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen und <u>pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren</u>, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Gegenstand der aktuellen Nutzenbewertung sind pädiatrische Patienten von <math>\geq 2</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren, erwachsene Patienten waren bereits 2021 Gegenstand einer Bewertung durch den G-BA.</p> <p>Der G-BA hat folgende Subpopulationen und zweckmäßige</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapien (ZVT) für das Indikationsgebiet festgelegt:</p> <p>a. Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:<ul style="list-style-type: none"><li>o topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li><li>o Tacrolimus (topisch)</li></ul></li></ul> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>b. 1. Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>o Tacrolimus (topisch)</li> </ul> </li> </ul> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b. 2. Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>B.</li> <li>- Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)</li> </ul> </li> <li>C.</li> <li>c. Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>D.</li> <li>- Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)</li> </ul> </li> </ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6	<p><b>Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Der G-BA hat die ZVT für Baricitinib, wie oben beschrieben, definiert. Abweichend hiervon schlägt Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly) eine Aufteilung nach Schweregrad bei der Patientenpopulation a (Kinder von 2-5 Jahren), identisch zu Population b, vor. Dies begründet Lilly mit der abweichenden ZVT für Kinder mit schwerer atopischer Dermatitis. Lilly erachtet für diese Patienten Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) als adäquate ZVT an und argumentiert mit der vorliegenden Zulassung in dem Anwendungsgebiet, der Leitlinienempfehlung für Dupilumab und der abgeschlossenen Nutzenbewertung durch den G-BA. Keine Änderung hinsichtlich der ZVT bei der Patientenpopulation a sieht Lilly bei einer mittelschweren Ausprägung der Erkrankung vor (1).</p> <p>Anmerkung:</p>	<p>Für die vorliegenden Patientenpopulationen der Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kindern von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt, steht als Therapieoption der Wirkstoff Dupilumab zur Verfügung. Basierend auf dem Beschluss über die Nutzenbewertung vom 17. Mai 2018 konnte Dupilumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zeigen. Mit Beschlüssen vom 20. Februar 2020, 1. Juli 2021 und 21. September 2023 wurden darüber hinaus nicht quantifizierbare Zusatznutzen von Dupilumab für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und für Kinder mit schwerer atopischer Dermatitis festgestellt. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt Dupilumab eine adäquate Therapieoption für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommt, dar. Somit</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AbbVie sieht ebenfalls einen Bedarf zur Anpassung der ZVT. Die Zulassung von Baricitinib umfasst nur solche Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen (2). Folgend der S3-Leitlinie ist für Kinder erst dann eine systemische Therapie angezeigt, wenn kein hinreichendes Ansprechen auf eine leitliniengerechte Lokalthherapie erfolgt ist oder es keine Aussicht auf Erfolg gibt, bei Behandlung mit rein lokalen Therapien (3, 4). Daher bedarf es der Abbildung einer kontinuierlichen Systemtherapie für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie, wenn eine solche zugelassene Therapie vorliegt. Alleinige lokale Therapieoptionen können in diesem Fall keine adäquate ZVT darstellen. Dupilumab und Baricitinib stellen die ersten Arzneimittel dar, welche als kontinuierliche systemische Therapien bei Kindern im Alter von 2-11 Jahren zugelassen sind. Die Zulassung von Dupilumab ist hierbei allerdings auf die Behandlung einer schweren atopischen Dermatitis beschränkt (5). Für Patienten mit mittelschwerer Erkrankung im Alter von 2-11 Jahren, kann daher aufgrund fehlender Therapiealternativen eine lokale Therapieoption weiterhin als ZVT in Betracht kommen.</p> <p>Für Kinder im Alter von 2-11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis stellt hingegen nur Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)</p>	<p>liegt Evidenz zum Vorteil für einen Wirkstoff vor, der sich inzwischen auch in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p> <p>Auch bei einer dauerhaften bzw. kontinuierlichen systemischen Therapie können topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 3 bzw. 4 und die Calcineurin-Hemmer (TCI) Tacrolimus und Pimecrolimus gemäß den Leitlinien zusätzlich als topische Therapieoptionen für einzelne Läsionen oder in einem begrenzten Zeitraum angezeigt sein.</p> <p>Bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kindern von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, stellt Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine geeignete Therapieoption dar. Dies wird zudem durch die aktuellen Leitlinienempfehlungen gestützt (4). Eine Änderung der ZVT für alle Kinder von 2-11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis auf Dupilumab bildet daher die aktuelle Versorgung adäquat ab.</p> <p>Die Notwendigkeit einer Differenzierung von Kindern ab 2-5 Jahren und 6-11 Jahren wird jedoch bei identischer ZVT nicht gesehen. Sowohl in der Checkliste als auch in der Leitlinie selbst, wird keine solche Differenzierung getroffen, sodass eine gemeinsame Betrachtung der Kinder im Alter von 2-11 Jahren durch AbbVie als medizinisch korrekt und sinnvoll erachtet wird (3, 4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>AbbVie sieht es als sachgerecht an, Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) für Kinder im Alter von 2-11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis als alleinige ZVT zu definieren. Eine weitere Differenzierung bezüglich des Alters wird nicht als notwendig erachtet,</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sodass abschließend folgende Subpopulationen mit zugehöriger ZVT nach Ansicht von AbbVie verbleiben:</p> <p>a. Kinder von 2 bis 11 Jahren mit <u>mittelschwerer</u> atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>o topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>o Tacrolimus (topisch)</li> </ul> </li> </ul> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>b. Kinder von 2 bis 11 Jahren mit <u>schwerer</u> atopischer</p>	<p><u>a) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3</li> <li>- topische Calcineurininhibitoren</li> </ul> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p><u>b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>                     Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen:  <sup>E.</sup>                      - Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)                      F.                      c. Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen:  <sup>G.</sup>                      - Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)                 </p>	<p> <u>c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u>   <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                       Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)                 </p>

## Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Baricitinib (Olumiant®) Modul 3 A Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen ab 2 bis 17 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7146/2023\\_11\\_13\\_Modul3A\\_Baricitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7146/2023_11_13_Modul3A_Baricitinib.pdf). [Abgerufen am: 19.02.2024].
2. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation für Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmdoubletten, Stand: Oktober 2023.
3. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M, Nemat K, Ott H, von Kiedrowski RW, T. Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der atopischen Dermatitis bei Kindern. 2023. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027check-kinder\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027check-kinder_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf). [Abgerufen am: 19.02.2024].
4. Werfel T, Heratizadeh A, Werner A, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]. 2023. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2024-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2024-01.pdf). [Abgerufen am: 19.02.2024].
5. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation für Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ im Fertigpen, Stand: August 2023.

#### 5.4 Stellungnahme: LEO Pharma GmbH

Datum	04. März 2024
Stellungnahme zu	Baricitinib / Olumiant®
Stellungnahme von	LEO Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung von Baricitinib bezieht sich auf die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.</p> <p>Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ergeben sich dabei verschiedene Teilpopulationen.</p> <p>Am 15.03.2023 erfolgte die Zulassungserweiterung von Dupilumab zur Behandlung von <u>schwerer</u> atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p> <p>Der G-BA hat einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, festgestellt.</p> <p>Für die Teilpopulationen der Kinder von 2 bis 5 Jahren mit <u>schwerer</u> atopischer Dermatitis sollte demnach auch Dupilumab als zVT herangezogen werden.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>a) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3</li><li>– topische Calcineurininhibitoren</li></ul> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p><u>b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u> <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.5 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	07. März 2024
Stellungnahme zu	Baricitinib / Olumiant®
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller des Wirkstoffes Dupilumab (Dupixent®) im Indikationsgebiet atopische Dermatitis nimmt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Baricitinib (Olumiant®) im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei pädiatrischen Patienten ab $\geq 2$ bis $< 18$ Jahren, zu folgenden Punkten Stellung.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bewertung Seite I.6 Tabelle 2	<p>Anmerkung:</p> <p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation a aus Fragestellung 1 nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Für Patienten der Teilpopulation a „Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis“ legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest: Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>▪ Tacrolimus (topisch)</li> </ul> <p>Die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) folgt Kriterien zur formalen Herleitung gemäß 5. Kapitel §6 Absatz 3 der VerfO des G-BA und erfolgte im vorliegenden Verfahren gemäß der Dossierangaben des pU im Nov. 2022. Aufgrund der Feststellung eines Zusatznutzen für Dupilumab in der Teilpopulation a (schwere atopische</p>	<p>Für die vorliegenden Patientenpopulationen der Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kindern von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt, steht als Therapieoption der Wirkstoff Dupilumab zur Verfügung. Basierend auf dem Beschluss über die Nutzenbewertung vom 17. Mai 2018 konnte Dupilumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zeigen. Mit Beschlüssen vom 20. Februar 2020, 1. Juli 2021 und 21. September 2023 wurden darüber hinaus nicht quantifizierbare Zusatznutzen von Dupilumab für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und für Kinder mit schwerer atopischer Dermatitis festgestellt. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt Dupilumab eine adäquate Therapieoption für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommt, dar. Somit</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dermatitis, G-BA Beschluss im Sept. 2023) ist nicht nach-vollziehbar, warum Dupilumab bei der Festlegung der zVT für Bari-citinib für die Population der Kinder von 2 bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bereitstellung von tragenden Gründen für die Festlegung der zVT durch den G-BA, um getroffene Entscheidungen nachvollziehbar zu gestalten.</p>	<p>liegt Evidenz zum Vorteil für einen Wirkstoff vor, der sich inzwischen auch in der praktischen Anwendung bewährt hat. [...]</p> <p>Bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kindern von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, stellt Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p>
<p>Modul 3  S. 83  Tabelle 3-21</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><b>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für regelmäßige Untersuchungen bei Anwendung von Baricitinib</b></p> <p>Gemäß Fachinformation [1] benötigt die Anwendung von Baricitinib regelmäßige Untersuchungen während der Therapie, die nicht unter zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt sind. Lediglich die Voruntersuchungen sind dargestellt.</p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Laut Tabelle 1 der Fachinformation [1] sind absolute Neutrophilen-zahl, absolute Lymphozytenzahl, Hämoglobin und Leber-transaminasen nach Beginn der Behandlung im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung regelmäßig zu überwachen. Die Untersuchung von Lipidparametern ist 12 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach entsprechend den internationalen Leitlinien für Hyperlipidämie notwendig. Des Weiteren sollte in regelmäßigen Abständen eine Untersuchung auf Veränderungen des Risikos von venösen thromboembolischen Ereignissen durchgeführt werden. Dies sollte im Rahmen der Kostenbetrachtung (Modul 3) berücksichtigt werden.</p>	<p>Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Vor der Anwendung von Baricitinib sind die Patientinnen und Patienten auf aktive und auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen sowie auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2023.

## 5.6 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.03.2024
Stellungnahme zu	Baricitinib (Olumiant)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2024 eine Nutzenbewertung zu Baricitinib (Olumiant) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Baricitinib ist zudem zugelassen zur Behandlung pädiatrischer Patient:innen ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Als zweckmäßige Vergleichstherapien legt der G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI und ein patient:innenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung topischer Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 und Tacrolimus (topisch) fest. Daraus resultieren vier Patient:innengruppen, (A) Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, (B) Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, (C) Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis und (D) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Das IQWiG sieht jeweils den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt worden seien. Auch der Hersteller beansprucht im Dossier keinen Zusatznutzen.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li><li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li><li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li></ol>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.  Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**5.7 Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin, Dr. Ralph von Kiedrowski, Prof. Dr. Thomas Werfel**

Datum	29.02.2024
Stellungnahme zu	Baricitinib IQWiG Bericht A23-109
Stellungnahme von	<p><b>Prof. Dr. Matthias Augustin</b> <i>Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i></p> <p>und</p> <p><b>Dr. Ralph von Kiedrowski</b> <i>Dermatologische Praxis Selters</i> Für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</p> <p>Und</p> <p><b>Prof. Dr. Thomas Werfel</b> <i>Klinik für der Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)</i></p> <p><i>für die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)</i></p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Dr. Ralph von Kiedrowski, Prof. Dr. Thomas Werfel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das vorgelegte Nutzendossier zu Baricitinib betrifft die Versorgung der Neurodermitis bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.</p> <p>Hierzu nehmen Prof. Dr. Augustin und Dr. Ralph von Kiedrowski für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Prof. Dr. Werfel für die DGAKI zur Baricitinib-Dossierbewertung des IQWiG vom 07.02.2024 Stellung.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

16wöchigen S

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite , Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
i.7	<p>Zitat: <i>Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.</i></p> <p>Stellungnahme: Wie schon in zahlreichen Stellungnahmen zu Arzneimitteln bei Kleinkindern ausgeführt, halten wir eine Mindestdauer von randomisierten Studien bei schwer kranken Kleinkindern für unethisch. Dies gilt insbesondere dann, wenn bereits nach einer deutlich kürzeren Zeit relevante Effekte zu erwarten sind. Ein Verzicht auf die Nutzenbewertung aufgrund der im vorliegenden Falle 16wöchigen Studiendauer halten wir ebenfalls für unethisch, weil damit wichtige Studien, die unter erheblichem Aufwand für Kinder und Eltern durchgeführt wurden, nicht zu einem Erkenntnisgewinn genutzt werden.</p>	<p>In der zulassungsbegründenden Studie BREEZE-AD-PEDS wurde über 16 Wochen ein randomisierter Vergleich gegenüber Placebo durchgeführt. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Aus dieser Studie lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

I.10	<p>Zitat: <i>Für die Population der Kinder von 2 bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis legt der pU hingegen Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden und / oder topischen Calcineurininhibitoren) als Vergleichstherapie fest.</i></p> <p>Stellungnahme: Wir stimmen mit dem PU überein, dass aufgrund des Zulassungstextes Dupilumab als ZVT für die schwere, aber nicht die mittelschwere AD des Kleinkindesalters in Frage kommt.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>a) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3</li> <li>- topische Calcineurininhibitoren</li> </ul> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p><u>b) Kinder von 2 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)</p> <p><u>c) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p>
------	---	---

		Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)
I.11	<p>Zitat: <i>Die zulassungsbegründende Studie I4V-MC-JAIP (BREEZE-AD-PEDS) wird in Übereinstimmung mit dem pU aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht eingeschlossen.</i></p> <p>Stellungnahme: Wie schon vorausgehend ausgeführt, ist dem Ausschluss dieser 16 Wochen dauernden Studie für das Kindesalter in keiner Weise zuzustimmen.</p>	Atopische Dermatitis stellt eine chronische Erkrankung dar. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen regelhaft erforderlich.

<p>II.5</p>	<p>Zitat: <i>Es ist darauf hinzuweisen, dass Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1] zu entnehmen ist, dass Baricitinib u. a. bei Patientinnen und Patienten mit einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-</i></p> <p><i>Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte)</i></p> <p><i>Nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.</i></p> <p>Stellungnahme: Für die vorliegend zu bewertende Altersgruppe sind diese Angaben weitgehend unwichtig.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>II.5</p>	<p>Zitat: <i>Laut pU besteht insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ein therapeutischer Bedarf, wenn die bestehenden Therapien die Beschwerden nicht oder nur unzureichend lindern.</i></p> <p>Stellungnahme: Diese Aussage ist unverständlich. Ein therapeutischer Bedarf besteht bei mittelschwerer bis schwerer AD grundsätzlich. Für den Fall fehlenden Ansprechens besteht zudem der Bedarf einer Therapieoptimierung.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation werden zur Kenntnis genommen.</p>

II.6	<p>Zitat: <i>Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</i></p> <p>Stellungnahme: Der gesamten Herleitung der GKV-Zielpopulation durch die pU ist zu widersprechen. Sie ist methodisch nicht einwandfrei und widerspricht im Ergebnis den publizierten Daten.</p>	
II.7	<p>Zitat: <i>Auf Basis dieser Kriterien wurde eine Anzahl von 22 082 (5,1 %) Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis in der Studienpopulation des Analysejahrs 2021 ermittelt.</i></p> <p>Stellungnahme: Diese Zahl ist deutlich zu niedrig angesetzt, siehe unsere vorausgehenden Stellungnahmen.</p>	
II.10	<p>Zitat: <i>Hinweise auf diese Verteilung der Patientinnen und Patienten leitet er aus einer internationalen randomisierten und kontrollierten Phase-3- Interventionsstudie zur Evaluation von Upadacitinib aus dem Jahr 2023 ab [4]. In diese wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwere</i></p> <p>Stellungnahme: Es ist nicht sinnvoll, versorgungswichtige Daten aus klinischen Studien abzuleiten. Auch hier müssen wir auf unsere vorausgehenden Kommentare an den GBA verweisen.</p>	
II.10	<p>Zitat: <i>Jedoch führt insbesondere die vom pU vorgenommene Operationalisierung des Schweregrades und des Infragekommens einer systemischen Therapie zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen für die Fragestellungen 1 bis 4.</i></p> <p>Stellungnahme: Wir stimmen dem Kommentar des IQWiG zu.</p>	

II.10	<p>Zitat: <i>Somit lässt sich die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV- Population nicht abschließend bewerten.</i></p> <p>Stellungnahme: Wir stimmen auch hier der Einschätzung des IQWIG zu.</p>	
II.11	<p>Zitat: <i>Vor dem Hintergrund dieser Einschränkungen der Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen im Analysejahr ist davon auszugehen, dass auch ein Teil der Kinder und Jugendlichen – in besonderem Maße derjenigen Population der Fragestellung 1 – mit Verordnungen von TCS der Klassen 2 bis 4, TCI und OCS von dem Anwendungsgebiet von Baricitinib umfasst sind.</i></p> <p>Stellungnahme: Das IQWIG spricht hier richtigerweise eines der Kernprobleme der vorgelegten Daten an.</p>	
II.16	<p>Zitat: <i>Der Wirkstoff ist auch als Salbe verfügbar. In der entsprechenden Fachinformation für die Darreichungsform Salbe [16] findet sich diese Einschränkung nicht.</i></p> <p>Stellungnahme: Die zitierte Unterscheidung zwischen Creme und Salbe ist an dieser Stelle nicht relevant.</p>	
II. 21	<p>Zitat: <i>b [1]. Der pU macht keine konkreten Angaben zu Versorgungsanteilen, da sich diese derzeit aufgrund der aktuellen medizinischen Weiterentwicklung im Bereich der atopischen Dermatitis nicht realistisch schätzen ließen.</i></p> <p>Stellungnahme: Dieser Aussage ist zu widersprechen, denn trotz der sich wandelnden Versorgungslage können durchaus robuste Angaben zu den Versorgungsanteilen gemacht werden.</p>	

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**



# Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Baricitinib**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. März 2024

von 11:57 Uhr bis 12:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Zschocke

Frau Dr. Schlöbe

Frau Dr. Henkel

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) / Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)**:

Herr Prof. Dr. Werfel

Herr Prof. Dr. Augustin

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Kämmer

Frau Yearley

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Herr Mehlig

Frau Sander

Angemeldete Teilnehmende der Firma **LEO Pharma GmbH**:

Herr Dambacher

Frau Koch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Henke

Frau Dr. Rauber-Ellinghaus

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:57 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Für Frau Kretschmer ist es die dritte Anhörung und die zweite für Baricitinib. Wir sind jetzt im Verfahren Baricitinib, neues Anwendungsgebiet, jetzt konkret atopische Dermatitis, nachdem wir zuvor drei andere Anwendungsgebiete erörtert haben. Wir haben die Dossierbewertung des IQWiG vom 7. Februar dieses Jahres und Stellungnahmen zum einen vom Pharmazeutischen Unternehmer, von Lilly Deutschland GmbH, von AbbVie, LEO und Sanofi-Aventis. Wir haben eine Bewertung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie und des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich gebe Ihnen, Frau Kretschmer, zum dritten Mal das Wort, Baricitinib jetzt atopische Dermatitis. Sie haben das Wort.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Herzlichen Dank, Herr Hecken. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Auch hier sind wir in kleiner Runde und wenn zwei schon bekannt sind, machen wir kurze Runde. Wer ist da? Wer ist für die Fragen vor Ort? Ich beginne bei Herrn Zschocke.

**Herr Dr. Zschocke (Lilly):** Hallo zurück. Mein Name ist Jürgen Zschocke. Ich bin HTA-Manager bei Lilly in der Abteilung Market Access. Ich bin auch zuständig für das Dossier der atopischen Dermatitis. Damit gebe ich weiter an meine Kollegin Frau Schlöbe.

**Frau Dr. Schlöbe (Lilly):** Guten Morgen. Mein Name ist Andrea Schlöbe. Ich bin Dermatologin und bei der Firma Lilly für die medizinischen Fragen zuständig. Damit gebe ich an die Frau Henkel weiter.

**Frau Dr. Henkel (Lilly):** Guten Tag, Vanessa Henkel. Ich bin Market Access Managerin bei Lilly und die Produktverantwortliche für den Wirtschaft Baricitinib. damit gebe ich zurück an Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Danke. Für das Protokoll: Kretschmer, Firma Lilly, ich leite die Abteilung Market Access. Mit der Zulassung von Baricitinib in der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis für Kinder ab zwei Jahren, haben die jungen Patienten erstmals die Möglichkeit, mit einer oralen Therapie behandelt zu werden. Sie profitieren dabei von einem schnellen Wirkeintritt mit sehr guter Wirksamkeit. Für die mittelschwere atopische Dermatitis ist Baricitinib das erste systemisch einsetzbare Therapeutikum für Kinder zwischen zwei und elf Jahren.

Die atopische Dermatitis beginnt häufig schon im ersten Lebensjahr und eine dauerhafte Remission erreichen glücklicherweise zwei Drittel der jungen Patienten bis zum Erwachsenenalter. Das heißt aber auch, ein Drittel der jungen Patienten bleibt diese Erkrankung bis ins hohe Alter erhalten und sie bedürfen einer fortgesetzten Therapie. Insgesamt gilt die atopische Dermatitis prinzipiell als nicht heilbar. Sie ist chronisch rezidivierend und deshalb müssen die Patienten dauerhaft behandelt werden.

Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis leiden insbesondere unter Juckreiz, der die Patienten 24 Stunden, sieben Tage die Woche beschäftigt. Er wird als unerträglich beschrieben und auch deutlich stärker als bei der Psoriasis. Einem Kind klarzumachen, dass es doch sich bitte die Haut nicht aufkratzt, wenn es juckt, kann man sich vorstellen, ist schier unmöglich. Die Belastung durch ein krankheitsbedingtes, sehr unruhiges Kind ist für die ganze Familie, für die Betreuer in der Kita und für die Lehrer in der Schule schon tagsüber hochgenommen. Kommt der Juckreiz am

Abend und in der Nacht hinzu, ist die ganze Familie belastet, keiner schläft mehr und damit steigt auch das Stressniveau im Umgang mit dem Kind.

Weitere klinische sichtbare Symptome entstehen durch die Entzündungsprozesse in der Haut. Es entwickeln sich Ekzeme, die über den ganzen Körper verteilt sind und mit blutigen, akuten Entzündungen einhergehen können. Durch die dauerhaften entzündlichen Prozesse verdickt sich diese Haut, es kommt zur Vergrößerung des Hautreliefs und es entwickelt sich die sogenannte Elefantenhaut. Die Stigmatisierung, die mit diesem Hautbild einhergeht, bedeutet eine enorme psychische Belastung für diese jungen Patienten; denn die atypische Dermatitis betrifft vornehmlich sichtbare Areale, die Gesicht-, die Augenpartie, den Hals, die Hände und die großen Beugen wie Ellenbogen oder Kniekehlen. Die Stigmatisierung ist besonders groß, wenn sozialer Umgang, also der Umgang mit Spiel- und Schulkameraden, die erste Liebe oder der Berufswahl betroffen sind. Auch ist der Schwimmbadbesuch eine große Herausforderung für die jungen Patienten. Nicht selten gehen die Symptome der atypischen Dermatitis mit einer Depression einher.

Bisher standen topische Therapeutika für die mittelschwere und schwere atopische Dermatitis zur Verfügung. Dupilumab ist darüber hinaus für die schwere atypische Dermatitis bei Kindern ab sechs Monaten und für die mittelschwere ab zwölf Jahren zugelassen, weil Dupilumab die Überlegenheit gegenüber topischen Glucocorticoiden für Patienten im Alter von sechs bis 17 Jahren nachweisen konnte oder es auch für diese Altersgruppe bereits als zVT besteht. Neu ist, dass im September letzten Jahres auch für die Patienten von sechs Monaten bis fünf Jahren und der schweren atopischen Dermatitis Dupilumab einen Vorteil gegenüber den topischen Glucocorticoiden nachweisen konnten. Deshalb sind wir der Meinung, dass Dupilumab in dieser Gruppe auch für die zVT bestimmt werden sollte. Das geht einher mit den Empfehlungen in den Leitlinien, und in der täglichen Praxis ist Dupilumab bereits angekommen.

Da nicht alle Patienten von den topischen Therapien oder von Dupilumab profitieren und die zahlreichen unerwünschten Ereignisse der topischen Therapeutika den Einsatz deutlich eingrenzen, sind weitere Therapien nötig. Mit Baricitinib können wir Kindern ab zwei Jahren nun eine weitere Therapie für den langfristigen Einfall zur Verfügung stellen. Dadurch, dass Baricitinib eine orale Formulierung ist, kann es den Kindern sehr einfach zugeführt werden, weil es sich in Wasser, Milch oder Tee auflösen lässt und damit gut applizierbar ist. Darüber hinaus ist es gut verträglich, wie auch hier die Erfahrungen aus den sieben Jahren zeigen. Auch hier gibt es aus den pädiatrischen Studien keine Signale.

Baricitinib wirkt sehr gut, schnell und langanhaltend auf den besonders quälenden Juckreiz und auf das entzündliche ekzematöse Hautbild. Die Wirkung von Baricitinib auf den Juckreiz setzt bereits nach zwei Wochen ein. Wenn man an die nicht durchgeschlafenen Nächte denkt, ist das sehr hilfreich. Ein verbessertes Hautbild zeigt sich ungefähr nach vier Wochen. Gleichzeitig verringert sich die Notwendigkeit für tropische Glucocorticoide. Baricitinib stellt deshalb für die Therapie der atopischen Dermatitis eine deutliche Bereicherung dar. Junge Patienten profitieren bei den Kardinalsymptomen, schnelles Ansprechen lindert den quälenden Juckreiz und verbessert das Hautbild langanhaltend und das bei guter Verträglichkeit.

Aufgrund des therapeutischen Mehrwerts und weil Baricitinib das erste orale Therapeutikum für die pädiatrische atopische Dermatitis ist, verdient es natürlich einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer. Sie haben gerade die zVT für die Gruppe der Kinder von 6 Monaten bis unter 6 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis angesprochen. Frage an die Kliniker: Sie haben das auch in ihrer Stellungnahme adressiert. Wie sehen Sie den Stellenwert von Dupi bei Kindern unter 6 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis? Die Zulassung ist noch relativ jung. Kann diese Therapie trotz der erst vor kurzem erteilten Zulassungen für diese Population als Therapiestandard angesehen werden? In ihrer Stellungnahme haben Sie gesagt, ja. Frau Kretschmer hat das gerade auch ausgeführt, aber vielleicht können Sie das noch etwas unterfüttern. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. Herr Professor Augustin, bitte.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG+DGAKI):** Vielen Dank. Dupilumab hat sich in dieser Altersgruppe von 6 Monaten plus schnell als Therapiestandard entwickelt. Es gab dort einen High-Need für die Versorgung, keine zugelassene Langzeittherapie. Es wird akzeptiert und eingesetzt. Es ist auch in der Leitlinie entsprechend empfohlen worden, sodass wir es als Therapiestandard ansehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Augustin. Herr Professor Werfel, Sie haben die Hand gehoben.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DDG+DGAKI):** Ich war eine Zehntelsekunde langsamer als Herr Augustin, hätte grundsätzlich das Gleiche gesagt, vielleicht mit der kleinen Ergänzung: natürlich nur dann, wenn topische Therapien nicht ausreichend wirksam sind. Das sind sie im Kindesalter erstaunlich häufig, auch bei schwerer atopischer Dermatitis. Aber wenn das nicht funktioniert, dann Dupilumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Werfel. Herr Doktor von Kiedrowski, auch so?

**Herr Dr. von Kiedrowski (DDG/DGAKI):** Ja, das kann ich nur bestätigen und nichts weiter ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, wunderbar. Dann schaue ich in die Runde: Wer hat Fragen. Frau Engelhardt, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Dr. Engelhardt:** Guten Tag. Unsererseits möchten wir die Kliniker gerne zum Sicherheitsprofil von den JAK-Inhibitoren fragen, wenn sie die bei Kindern und Jugendlichen einsetzen. Wie beurteilen Sie das? Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer ist der Erste? Das war wieder der Herr Augustin. Herr Augustin, bitte.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG+DGAKI):** Ja, ich habe der Frage gerechnet. Das ist in der Tat ein ausgesprochen wichtiger Aspekt insgesamt in der Versorgung in dieser Altersgruppe, aber speziell für die Januskinase-Inhibitoren. Wir haben gleich nach dem Erscheinen der entsprechenden Sicherheitshinweise – die kam erst von der EMA, dann vom BfArM – als Fachgruppe reagiert und dafür Kriterien der Risikofaktoren verifiziert und aufgestellt, die wir in der Versorgung beachten müssen. Das Gleiche haben die Rheumatologen getan. Dabei haben wir auch zusammengearbeitet. Dabei ist herausgekommen, dass in der Tat die bekannten und publizierten Risikofaktoren zu beachten sind. Sie sind allerdings überwiegend bei Kindern nicht anzutreffen. Das heißt, Punkte wie ein erhöhtes Infektionsrisiko, Malignomrisiko, Risiko für tiefe Venenthrombose, für kardiovaskuläre Ereignisse – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 60 plus.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG+DGAKI):** Genau, und 60 plus, betrifft keine Kleinkinder, da sind wir uns einig. All das führt dazu, dass der Anteil derjenigen, die grundsätzlich keine Bedenken nach der Nutzenrisikoabwägung im Kindesalter haben, deutlich höher ist. Das heißt, wir können mit aller sorgfältiger Prüfung diese Indikationen für ein Januskinase-Inhibitor bei Kindern immer dann stellen, wenn die Eltern informiert sind und all diese gemeinsamen Entscheidungsprozesse durchlaufen wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bei der vorangegangenen Anhörung haben die Rheumatologen herauskristallisiert, dass, wenn etwas von diesen Warnhinweisen übrigbleibt, es dann ein erhöhtes Thromboserisiko möglicherweise sein könnte. Sehen Sie das auch so?

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG+DGAKI):** Ja, aber auf einem ganz niedrigen Niveau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. Okay. Jetzt habe ich Herrn Professor Werfel.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DDG+DGAKI):** Ja, Thromboserisiko, was wir aus der Praxis lernen müssen, ist noch das Risiko der Hautinfektion in der Altersgruppe besser einzuschätzen. Das geht anhand der Daten noch nicht so richtig gut. Wir haben bei der atopischen Dermatitis das Problem, dass wir die Staphylokokken auf der Haut auf den Läsionen häufig sehen, aber auch die schweren Herpesinfektionen. Letztere können einem Sorgen machen, wenn der genetische Hintergrund für diese schweren Herpesinfektionen da ist, sodass die Kinder regelmäßig angeschaut werden müssen. Und, ich sage einmal, die Freude, dass man jetzt eine orale Therapie für die Kleinen hat, die lassen sich nicht so gerne pieken, was beim Dupilumab notwendig ist, wir ein wenig getrübt, dass man auch die Laboruntersuchung, Standardlabor muss man mindestens einmal im Quartal nach der Einleitung machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Werfel. Herr von Kiedrowski, Ergänzung?

**Herr Dr. von Kiedrowski (DDG/DGAKI):** Die Laborkontrollen sind bei den ganz kleinen auch in der Praxis immer ein Thema. Aber im Vergleich zu einer alle zwei- oder vierwöchigen Injektion ist es doch für die meisten, auch für die Eltern, das ist mitunter ein Akt in der Praxis, trotzdem tolerabel. Was die Sicherheitshinweise angeht, ist eigentlich alles gesagt worden. Wir sehen die Patienten ohnehin. Auch unter topischen Steroiden, muss man klar sagen, haben diese Patienten ein erhöhtes Herpes- wie auch bakterielles Infektionsrisiko. Das ist in jedem Falle aufgrund der Genese der Erkrankung und der Problematik, dass durch Kratzläsionen diese Erreger in der Haut tiefer wirken können. Von daher muss man aufpassen. Keine Frage. Eine besondere Sorgfalt gilt generell bei neuen Medikamenten. Von daher glaube ich, dass das Risiko in der Praxis klar dem Nutzen unterzuordnen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Danke schön. Frau Engelhardt, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Engelhardt:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Gibt es weitere Fragen? Keine. Frau Kretschmer, Sie dürfen zusammenfassen. Es war zu erwarten, dass das hier flotter ging.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Das geht flott. Genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung. Ich habe noch eine Frage. Herr Telschow von der KBV.

**Herr Telschow:** Entschuldigung, dass ich mich etwas verzögert gemeldet habe. Vielen Dank für die Möglichkeit. Bei den JAK-Inhibitoren gibt es auch das Malignitätsrisiko, was durchaus relevant ist, gerade angesichts bei den jungen Patienten, mit einer hoffentlich langen Lebenserwartung, die wir hier haben. Wie ist es einzuschätzen, wenn es sich nicht um ein selbst durchgelaufenes Malignom handelt? Wie ist denn das familiäre Risiko da einzuschätzen? Wenn eine familiäre Vorbelastung mit Krebserkrankungen vorliegt, wird das in die Risikobewertung mit einbezogen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? Herr Werfel.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DDG+DGAKI):** Man muss sagen, bei der atopischen Dermatitis ist von der Krankheit selbst erst einmal nicht standardmäßig ein familiäres Krebsrisiko erhöht. Wenn so etwas zufällig zusammenkommt, schwere atopische Dermatitis und dann unabhängig davon noch eine Analyse für irgendein erhöhtes Krebsrisiko, dann wären wir vorsichtig. Das ist völlig klar. Aber das wird in der Praxis selten sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Kretschmer, dann können Sie jetzt.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Baricitinib in der atopischen Dermatitis bei den kleinen Patienten, aus der Diskussion ist hervorgekommen, klar herausgestellt worden, dass wir hier weitere Therapieoptionen brauchen, dass auf der einen Seite Dupilumab in der Praxis angekommen ist und deshalb hoffentlich unserer Empfehlung oder unserem Wunsch gefolgt wird, Dupilumab in die zVT aufzunehmen. Es hat den Vorteil gegenüber den topischen Glucocorticoiden im letzten Herbst gezeigt, vom G-BA so entschieden worden. Es ist in der Praxis angekommen, es ist in den Leitlinien angekommen. Deshalb hier der Wunsch oder der Hinweis unsererseits, dass es dann eigentlich in die zVT gehört. Die Wirkung von Baricitinib das ist, glaube ich, wichtig, auch bezogen auf Hautinfektionen, ist besonders hervorzuheben, dass es sehr gut auf den Juckreiz wirkt. Es wirkt sehr schnell und langanhaltend. Nach zwei Wochen merkt man das bereits. Das heißt, das Risiko für aufgekratzte Haut bei den kleinen Kindern, wer kann sich nicht vorstellen, dass das schwierig ist einzuhalten, wird hier sehr gut erreicht mit Baricitinib. Außerdem wird das Hautbild verändert innerhalb von relativ kurzer Zeit, sodass das Gesamtwirkungspaket von Baricitinib auf die atopische Dermatitis bei den Kindern ein sehr gutes ist.

Bei dem Sicherheitsprofil haben wir keine weiteren Signale gesehen. Aber das, was auch zitiert wurde, ist: Wir werden weiterhin an der Pharmakovigilanz bleiben, die Berichte kommen herein. Wir haben deshalb einen guten Überblick, dass aktuell keine weiteren Sicherheitssignale vorliegen. Da die atopische Dermatitis auch von Spezialisten behandelt wird, sind die mit den Risiken sehr gut ausgebildet, die alle Substanzen haben. Die topischen Glucocorticoide sind auch nicht ohne. Auch Dupilumab hat unerwünschte Ereignisse, die man beachten muss, sodass man insgesamt in dem Paket Baricitinib, Dupilumab, atopische Glucocorticoide sicherlich sehr gut auswählt, was für das Kind das Adäquate sein wird, bezogen auf Anamnese und für Familienhistorie.

Sodass wir für Baricitinib bei der pädiatrischen atopischen Dermatitis hier auch einen nicht qualifizierbaren Zusatznutzen als gerechtfertigt ansehen; denn es ist das erste Orale, das zur Verfügung steht und mit einer sehr guten Wirksamkeit verbunden ist. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer. Danke, Herr Professor Werfel, danke, Herr Professor Augustin, danke, Herr Dr. von Kiedrowski, dass Sie uns für die wenigen Fragen zur Beantwortung zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich diskutieren. Damit beende ich diese Anhörung. Die nächste Anhörung beginnt um 12.45 Uhr. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:22 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-238 Baricitinib**



## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Baricitinib

#### Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 17 Jahren

##### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Aufzählung, wenn dies in Betracht gezogen wird, sonst „nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- NB-UVB
- UVA (die UVA1 ist hiervon ausgenommen, da ausgeschlossen)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baricitinib	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: <i>Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.</i>
<b>Hinweis</b>	<b><i>Aufgrund der großen Menge an Wirkstoffen im Anwendungsgebiet werden hier einzelne Arzneimittel exemplarisch aufgeführt</i></b>
<b>TOPISCHE THERAPIEN</b>	
<b>Glukokortikoide Klasse 1:</b>	
Prednisolon D07AA03 z.B. Prednisolon Creme LAW	Zur Behandlung subakuter und akuter gering ausgeprägter entzündlicher Hauterkrankungen, die auf eine äußerliche Behandlung mit schwach wirksamen Corticosteroiden ansprechen.
Hydrocortison D07AA02 z.B. Hydrocortison Heumann 1 % Creme	Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, bei denen schwach wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticosteroide angezeigt sind.
<b>Glukokortikoide Klasse 2:</b>	
Hydrocortison-17- butyrat D07AB02 z.B. Laticort® Creme 0,1 %	Zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, bei denen mittelstark wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticoide angezeigt sind. Creme: insbesondere bei akuten und subakuten Formen, in intertriginösen Arealen und beim fettigen Hauttyp. Salbe: insbesondere bei subakuten bis chronischen Formen.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Clobetasonbutyrat 0,5 mg D07AB01 z.B. Emovate® Creme</p>	<p>Leichte Formen von Ekzemen, seborrhoischer Dermatitis und andere leichte Hauterkrankungen, die auf eine lokale Corticoidbehandlung ansprechen. Weiterbehandlung von hartnackigen Hauterkrankungen, die mit einem starker wirkenden Corticoid anbehandelt worden sind. Bei Säuglingen und Kleinkindern zur lokalen Corticoidbehandlung, z. B. Windeleczem oder endogenem Ekzem.</p>
<p>Triamcinolon-acetonid D07AB09 z.B. AbZ Salbe 0,1 %</p>	<p>Zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, bei denen mittelstark wirksame topisch anzuwendende Glukokortikoide angezeigt sind. Triamcinolon AbZ 0,1 % Creme eignet sich insbesondere für akute bis subchronische sowie nässende Dermatosen ohne keratotische Veränderungen.</p>
<p><b>Glukokortikoide Klasse 3:</b></p>	
<p>Prednicarbat D07AC18 z.B. Prednicarbat acis® Creme</p>	<p>Entzündliche Hauterkrankungen, bei denen eine äußerliche Behandlung mit mittelstark wirksamen Glucocorticoiden angezeigt ist, wie z. B. mäßig stark ausgeprägtes Ekzem.</p>
<p>Methylprednisolon-aceponat D07AC 14 Advantan® 0,1 % Creme</p>	<p>Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems und des nummulären Ekzems.</p>
<p>Amcinonid D07AC11 z.B. Amciderm® Fettsalbe</p>	<p>Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Psoriasis vulgaris, Lichen ruber.</p>
<p>Mometasonfuroat D07AC13 z.B. ECURAL® Fettcreme, 1 mg/g Creme</p>	<p>Fettcreme und Salbe sind angezeigt zur Behandlung aller entzündlichen und juckenden Hauterkrankungen, die auf eine äußere Behandlung mit Glukokortikoiden ansprechen wie Psoriasis, atopische Dermatitis und Reiz- und/oder allergische Kontaktdermatitis.</p>

**Glukokortikoide Klasse 4:**

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Clobetasol-propionat D07AD01 z.B. Clobetasol acis® Creme, 0,5 mg/g	Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist.
---	--

### Calcineurinhemmer

Tacrolimus D11AH01 Protopic® 0.03% Salbe	Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z. B. topische Kortikosteroide angesprochen haben. Als Erhaltungstherapie.
Pimecrolimus D11AH02 Elidel® 10 mg/g Creme	Behandlung von Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit leichtem oder mittelschwerem atopischem Ekzem, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist, wie z. B. bei: Unverträglichkeit gegenüber topischen Kortikosteroiden; mangelnder Wirksamkeit von topischen Kortikosteroiden; Anwendung im Gesicht und Halsbereich, wo eine intermittierende Langzeitbehandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht empfehlenswert ist.

### SYSTEMISCHE THERAPIEN

Dupilumab D11AH05 Dupixent®	Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®	Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.
Ciclosporin L04AD01 z.B. Ciclosporin dura	Ciclosporin dura ist indiziert bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, falls eine systemische Therapie erforderlich ist.

### Systemische Glucokortikoide

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon 4 mg, 8mg, 16 mg, 32 mg Tabletten; Methylprednisolon JENAPHARM®	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können.
Triamcinolon H02AB08 Volon® 4, 8, 12 mg Tabletten	Orale Anfangsbehandlung ausgedehnter, schwerer akuter, auf Glukokortikoide ansprechender Hautkrankheiten wie: Allergische Dermatosen (z. B. akute Urtikaria, Kontaktdermatitis, Arzneimittelexanthem), atopisches Ekzem (akute Exazerbationen bzw. großflächige nässende Ekzeme), Pemphigus vulgaris.
<b>Antihistaminika</b>	
z.B. Cetirizin- dihydrochlorid R06A E07 Cetirizin beta® Filmtablette	Zur Behandlung von Krankheitssymptomen bei allergischen Erkrankungen wie – Juckreiz bei chronischer Nesselsucht (Urtikaria) und bei atopischer Dermatitis (Neurodermitis) mit Beschwerden wie Rötung der Haut

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2022-B-238 (Baricitinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 25. Oktober 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	23
3.3 Leitlinien.....	48
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	76
Referenzen.....	78
Anhang.....	81

## Abkürzungsverzeichnis

(c)DLQI	(Children's) Dermatology Life Quality Index
AD	atopic dermatitis
ADIS	Atopic Dermatitis Itch Scale
AE	atopic eczema
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprine
BSA	affected Body Surface Area
CSA	Ciclosporin A
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EAACI	The European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EASI	Eczema Area and Severity Index
EC-MPS	entericcoated mycophenolate sodium
ECP	extracorporeal photopheresis
EDI	Eczema Disability Index
ETFAD	European Task Force Atopic dermatitis
GDG	guideline development group
GIN	Guidelines International Network
GISS	Global Individual Sign Score
GoR	Grade of Recommendations
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HCP	health care practitioner
HR	Hazard Ratio
IGA	Investigator Global Assessment
IVIG	intravenous immunoglobulins
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTX	Methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	pruritus numeric rating scale
OR	Odds Ratio
PGA	Patient Global Assessment
PGE	Physicians global evaluation
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure

QoLIAD	Quality of Life Index for Atopic Dermatitis
RR	Relatives Risiko
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TCI	Topical calcineurin inhibitors
TCS	topische Glukokortikoide
TRIP	Turn Research into Practice Database
UKSIP	United Kingdom Sickness Impact Profile
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

*Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *atopische Dermatitis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 26.01.2022 durchgeführt, die folgende am 23.09.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 960 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 25 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Ferguson L et al., 2018 [9].**

Leukotriene receptor antagonists for eczema.

#### **Fragestellung**

„To assess the possible benefits and harms of leukotriene receptor antagonists for eczema.“

#### **Methodik**

##### Population:

- adults and children with established eczema

##### Intervention:

- systemic (oral or intravenous) LTRAs alone or in combination with other (topical or systemic) treatments in the acute or chronic (maintenance) phase of eczema

##### Komparator:

- other treatments alone (all topical or systemic treatment, including corticosteroids, topical calcineurin inhibitors, immunomodulators, and alternative medicines) or placebo

##### Endpunkte:

- Primary outcomes:
  1. Change in disease severity assessed by SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis) severity index, EASI (Eczema Area and Severity Index), SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis) severity score, IGA (Investigator's Global Assessment), or any validated scoring system for eczema in the short and long term. A reduction in the score using these validated scoring systems equates to an improvement of the participant's eczema.
  2. Effect of long-term control, such as time to relapse of 'flare' in the maintenance (flare-free) phase.
  3. All adverse events, including allergic reactions and impact on quality of life and skin.
- Secondary outcomes
  1. Requirement for any topical or systemic corticosteroids, i.e. LTRA permits the lowering or minimising of the dose of corticosteroids needed, thus sparing some of the undesirable side effects of corticosteroids.
  2. Reduction of pruritus.
  3. Improvement in quality of life with any validated scoring system.
  4. Need for emollient use.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 7 September 2017 in Cochrane Skin Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2017, Issue 8), the Cochrane Library, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), Global Resource for Eczema Trials (GREAT) (Centre of Evidence Based Dermatology ([www.greatdatabase.org.uk](http://www.greatdatabase.org.uk))), ISI Web of Science (from 1945)
- Several trial registries up to 7 September 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- 'Risk of bias' using the criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCT (involving a total of 202 participants)
- sample sizes ranged from 20 to 60 participants
- All studies used montelukast 10 mg for adults (age 14 years and above) or 5 mg for children (age 6 years to 14 years) in tablet form taken orally as the LTRA intervention; three studies compared this with placebo (Friedmann 2007; Nettis 2002; Veien 2005), and two studies compared this with conventional treatment (Capella 2001; Rahman 2006).
- Conventional treatment included oral antihistamine and topical corticosteroid in both Capella 2001 and Rahman 2006, but Capella 2001 also included oral antibiotics (clarithromycin) in the conventional treatment arm.
- Two of the three studies using a placebo tablet did not allow participants in either arm to use topical corticosteroids.
- The intervention periods varied: 4 weeks in 2 studies (Rahman 2006; Veien 2005), 6 weeks in 2 studies (Capella 2001; Nettis 2002), and 8 weeks in 1 study (Friedmann 2007).

##### Charakteristika der Population:

- A physician's diagnosis of eczema was compulsory
- Participants of one study included children aged six years and above (Rahman 2006).
- The remaining studies did not include children; the age range in these studies was from 16 to 70 years
- One study included only men (Nettis 2002), with the remaining studies including both genders.
- Study participants were diagnosed with moderate-to-severe eczema in four studies (Capella 2001; Nettis 2002; Rahman 2006; Veien 2005), and only moderate eczema in one study (Friedmann 2007).
- With regard to coexisting asthma, one study reported that 15 of 32 participants had allergic asthma (Capella 2001).

##### Qualität der Studien:

- 3 studies double-blind trials; one trial single-blind; one open-label trial
- We judged three studies as at unclear risk of bias (Friedmann 2007; Nettis 2002; Veien 2005), and two studies as at high risk of bias (Capella 2001; Rahman 2006).

Capella 2001	Friedmann 2007	Nettis 2002	Rahman 2006	Veien 2005	
?	+	?	?	?	Random sequence generation (selection bias)
?	+	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
+	+	?	+	?	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	?	+	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	+	+	?	Other bias

### Studienergebnisse:

#### *Montelukast versus placebo*

- i) Primary outcome 1: change in disease severity in the short term and long term
  - All three studies for the comparison montelukast versus placebo assessed this outcome, for 4 weeks in Veien 2005, 6 weeks in Nettis 2002, and 8 weeks in Friedmann 2007.
  - Veien 2005 reported using the modified EASI (Eczema Area and Severity Index) score, which they calculated as the sum of the pruritus scores (0 to 3) and the EASI score. The modified EASI decreased from 8.9 to 6.8 in the montelukast group (n = 25) and from 9.5 to 7.6 in the placebo group (n = 28) (no standard deviations (SDs) provided). The difference between the groups was not significant (P = 0.46, confidence interval not stated)
- ii) Primary outcome 2: effect of long-term control
  - We defined three months or more as long term. We found no data evaluating this outcome, as the longest included study was of only eight weeks' duration.
- iii) Primary outcome 3: adverse events All three studies reported on this outcome (total of 131 followed participants).
  - We judged the quality of evidence for the outcome adverse events as low, downgrading due to imprecision (small sample size and low event rate) and indirectness because only participants with moderate-to-severe eczema were included. Additionally, these were treatment studies, and as such not specifically designed to detect this outcome.

#### *Montelukast versus conventional treatment*

- i) Primary outcome 1: change in disease severity in the short term and long term
  - Two of the five included studies used this comparison (involving 63 participants). Treatment with montelukast was compared with conventional treatment for four weeks in the Rahman 2006 study and six weeks in the Capella 2001 study.
  - Rahman 2006 showed that the SCORAD score (mean ± SD) decreased for the montelukast group from 52.70 ± 15.95 to 37.41 ± 6.04 at 4 weeks (P = 0.003), but the score only changed from 53.31 ± 15.17 to 48.58 ± 14.37 (P = 0.088) in the conventional treatment group.
  - The mean difference in improvement in disease severity between groups was 10.57 (95% CI 4.58 to 16.56, P < 0.001, n = 31), in favour of the montelukast group.

- In the other study, no standard deviation was provided; therefore, we were unable to pool the data from this study with that of Rahman 2006 without having to make serious assumptions about the exact P value and true standard deviation.
- We judged the quality of evidence for this outcome as very low, downgrading due to risk of bias, indirectness, and imprecision because outcome assessors were not blinded, and the sample size of each study was small.
- ii) Primary outcome 2: effect of long-term control
  - We defined three months or more as long term. We found no data evaluating this outcome
- iii) Primary outcome 3: adverse events
  - We judged the quality of evidence on adverse events as low, downgrading due to imprecision and indirectness because only 63 participants were evaluated, [...].
  - Neither of the studies reported any adverse effects in the montelukast group (32 participants) (Capella 2001; Rahman 2006)

### **Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren**

The findings of this review are limited to montelukast. There was a lack of evidence addressing the review question, and the quality of the available evidence for most of the measured outcomes was low. Some primary and secondary outcomes were not addressed at all, including long-term control.

We found no evidence of a difference between montelukast (10 mg) and placebo on disease severity, pruritus improvement, and topical corticosteroid use. Very low-quality evidence means we are uncertain of the effect of montelukast (10 mg) compared with conventional treatment on disease severity. Participants in only one study reported adverse events, which were mainly mild (low-quality evidence).

There is no evidence that LTRA is an effective treatment for eczema. Serious limitations were that all studies focused on montelukast and only included people with moderate-to-severe eczema, who were mainly adults; and that each outcome was evaluated with a small sample size, if at all.

Further large randomised controlled trials, with a longer treatment duration, of adults and children who have eczema of all severities may help to evaluate the effect of all types of LTRA, especially on eczema maintenance.

---

### **Matterne U et al., 2019 [12].**

Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema.

#### **Fragestellung**

To assess the effects of oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment in adults and children with eczema.

#### **Methodik**

##### Population:

- People of all ages with a clinical diagnosis of eczema, identified as 'atopic eczema' or 'eczema', made by a dermatologist or a physician.

#### Intervention:

- Oral antihistamines (H1 antagonists) of all classes (sedating, non-sedating) given as add-on therapy to topical treatments for eczema (e.g. topical corticosteroids, topical immunomodulators, other topical eczema therapies, either alone or combined).

#### Komparator:

- Placebo as add-on therapy to topical treatment, or no additional treatment as add-on therapy to topical treatment

#### Endpunkte:

- Primary outcomes
  - Mean change in patient-assessed symptoms of eczema, as measured by a standardised or validated eczema symptoms score
  - Proportion of participants reporting adverse effects and serious adverse events throughout the study period
- Secondary outcomes
  - Mean change in physician-assessed clinical signs, as measured by a standardised or validated eczema signs score
  - Mean change in quality of life, as measured by a standardised or validated quality of life measure
  - Number of eczema flares, measured by, for example, 'escalation of treatment' or 'use of topical anti-inflammatory medications'

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 9 May 2018 Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2018, Issue 4), the Cochrane Library, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), The Global Resource of Eczema Trials - Centre of Evidence Based Dermatology
- Several trial registries up to 10 May 2018

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 references referring to a total of 25 RCTs

#### Interventions:

- First-generation H1 AH:
  - Chlorpheniramine (Frosch 1984; Nuovo 1992).
  - Chlorpheniramine maleate (Munday 2002).
  - Hydroxyzine (Monroe 1992).
  - Ketotifen (Falk 1993; Iikura 1992; Leon 1989).
- Second-generation or newer H1 AH, or both:
  - Acrivastine (Doherty 1989).
  - Azelastine (no longer in use) (Henz 1998).

- Cetirizine (Cambazard 2001; Diepgen 2002; Hannuksela 1993; Henz 1998; Jung 1989; LaRosa 1994; Tharp 1998).
- Levocetirizine (Kircik 2013; Simons 2007).
- Fexofenadine (Kawashima 2003).
- Loratadine (Kimura 2009; Langeland 1994; Monroe 1992; Ruzicka 1998).
- Olapatadine (Kuniyuki 2009).
- Tazifylline LN2974 (Savin 1986).
- Terfenadine (no longer in use) (Berth Jones 1989; Doherty 1989; Hjorth 1988; Nuovo 1992).
- Duration of the oral application of H1 AH was
  - short term (up to one week) in five studies (Berth Jones 1989; Jung 1989; Kawashima 2003; Monroe 1992; Savin 1986),
  - medium term (from one to six weeks) in 11 studies (Doherty 1989; Frosch 1984; Hannuksela 1993; Henz 1998; Hjorth 1988; Kimura 2009; Kircik 2013; Langeland 1994; Munday 2002; Nuovo 1992; Ruzicka 1998), and
  - long term (over more than six weeks) in nine studies (Cambazard 2001; Diepgen 2002; Falk 1993; Iikura 1992; Kuniyuki 2009; LaRosa 1994; Leon 1989; Simons 2007; Tharp 1998).

#### Charakteristika der Population:

- 3285 participants
- 8 studies (participants = 1941) investigated children (aged 0 to 12 years) or adolescents (aged 12 to 18 years), or both
  - Cambazard 2001: 1 to 5 year old children
  - Diepgen 2002: infants (1 to 2 years of age)
  - Iikura 1992: elementary school children
  - Jung 1989: 3 to 6 year old children
  - LaRosa 1994: 6 to 12 year old children
  - Leon 1989: Ketotifen group: Age: mean = 5.95 years; SD = 3.41; Placebo group: M = 5.92 years; SD = 2.70
  - Munday 2002: Age: median: 7 years (range 1 to 12 years)
  - Simons 2007: Levocetirizine group: Age: M = 19.3 months; Placebo: M = 19.4 months
- Seventeen studies (participants = 1325) conducted with adults
- Most studies failed to report on the severity of eczema (Berth Jones 1989; Cambazard 2001; Doherty 1989; Falk 1993; Frosch 1984; Henz 1998; Hjorth 1988; Jung 1989; Kawashima 2003; Kimura 2009; Kircik 2013; Kuniyuki 2009; LaRosa 1994; Leon 1989; Munday 2002; Nuovo 1992; Ruzicka 1998; Simons 2007; Tharp 1998).
- Two studies included individuals with at least moderate eczema (Monroe 1992; Savin 1986), two with moderate to severe eczema (Hannuksela 1993; Langeland 1994), one with moderate eczema (Iikura 1992), and one with mild to moderate eczema (Diepgen 2002).

## Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Berth Jones 1989	?	?	?	?	+	+	?
Cambazard 2001	?	?	?	?	?	?	?
Diepgen 2002	?	?	?	?	+	?	?
Doherty 1989	?	?	?	?	+	?	?
Falk 1993	?	?	+	?	+	?	?
Frosch 1984	+	?	?	?	+	?	?
Hannuksela 1993	?	+	?	?	?	?	?
Henz 1998	?	?	?	?	?	?	?
Hjorth 1988	?	?	?	?	?	?	?
Ikura 1992	?	?	?	?	+	?	?
Jung 1989	?	?	?	?	?	?	?
Kawashima 2003	+	+	+	?	+	?	?
Kimura 2009	?	?	?	?	?	?	?
Kircik 2013	?	?	?	?	?	?	?
Kuniyuki 2009	?	?	?	?	?	?	?
Langeland 1994	?	?	?	?	?	?	?
LaRosa 1994	?	?	?	?	+	?	?
Leon 1989	?	?	?	?	+	?	?
Monroe 1992	?	?	?	?	+	?	?
Munday 2002	?	?	?	?	+	?	?
Nuovo 1992	?	?	+	?	+	?	?
Ruzicka 1998	?	?	?	?	+	?	?
Savin 1986	?	?	?	?	?	?	?
Simons 2007	?	?	?	?	+	+	?
Tharp 1998	?	?	?	?	?	?	?

## Studienergebnisse:

- Due to clinical diversity among studies in terms of duration of the intervention, the H1 AH used, and doses provided, as well as variation in the concomitant topical treatment allowed and in outcome assessment (see Table 3), we were unable to pool any of the studies that we identified for inclusion in this review. Consequently, we have reported the effects of interventions for each trial individually.

### Cetirizine versus placebo:

- LaRosa 1994 reported the results of a long-term intervention (eight weeks; n = 23) conducted in children six to 12 years of age. Investigators compared 5 mg cetirizine for children ≤ 30 kg and 10 mg for children > 30 kg versus placebo.
- Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
  - Cetirizine showed a significant advantage over placebo at week 8 (Chi<sup>2</sup> 4.55; P < 0.05) with regard to pruritus assessed by a diary, which favours the intervention group.
  - Results as presented not reproducible, no data could be extracted for analysis
  - Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Primary outcome 2. Proportion of participants reporting adverse: effects and serious adverse events throughout the study period
  - Investigators observed no adverse events and provided no study data for analysis
  - Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain

incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).

- Secondary outcome 1. Mean change in physician-assessed clinical signs
  - No significant differences between groups observed
  - No data from this study available for analysis
  - Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Secondary outcome 3. Number of eczema flares
  - Investigators measured the use of concomitant therapy
  - 18% in the active treatment group and 82% in the placebo group reported use of concomitant therapy (disodium cromoglycate, procaterol, steroids); Chi<sup>2</sup> test: P < 0.01; RR 0.22, 95% CI 0.06 to 0.80; P= 0.02; participants = 22)
  - Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size)

*Chlorpheniramine maleate BP (2 to 4 mg/d (age dependent) or twice that amount) versus placebo*

- Munday 2002 reported the results of an intermediate-term (one month) intervention
- Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
  - Participants rated the severity of pruritus (ranked) as none, minimal, mild, or moderate between days 1 and 29
  - No significant differences (P = 0.745 based on the Cochran-Mantel-Haenzsel test) between intervention and placebo groups (stratified for age groups and controlling for baseline differences) in severity of night-time pruritus
  - Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
- Primary outcome 2. Proportion of participants reporting adverse effects and serious adverse events throughout the study period
  - No significant differences between groups (RR 0.95, 95% CI 0.49 to 1.82; P = 0.87; participants = 151).
  - Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
- Secondary outcome 1. Mean change in physician-assessed clinical signs
  - Investigators presented this outcome as a composite score consisting of five symptoms (erythema, excoriation, dryness, lichenification, exudation and crusting).
  - No significant differences between groups at day 1 (P = 0.479), day 15 (P = 0.33), or day 29 (P = 0.53). No data were available for analysis.
  - Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
- Secondary outcome 3. Number of eczema flares

- Assessed as the amount of 1% hydrocortisone in grams used and analysed data separately for age groups one to five years and six to 12 years
- No significant differences between intervention and placebo groups, neither in the age group one to five years (MD -1.30, 95% CI -5.96 to 3.36; P = 0.58; participants = 61) nor in the age group six to 12 years (MD 1.60, 95% CI -2.53 to 5.73; P = 0.45; participants = 90)
- Quality of evidence downgraded by two levels from high to low due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias) with serious imprecision (wide CI due to small sample size or high variability in outcome measurements).

*Ketotifen versus placebo:*

- Leon 1989 investigated a long-term intervention (nine weeks) of ketotifen (2 mg/d) in a small sample of children (n = 20).
- Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
  - Intensity of day and night pruritus assessed on a scale from 0 to 3 (absent = 0, mild = 1, moderate = 2, intense = 3)
  - Study authors stated that differences in both daytime and night-time pruritus between visit 1 and week 9 were not significant for the placebo group but showed significant improvement for the ketotifen group (P = 0.01 for nighttime and P = 0.005 for daytime pruritus comparisons). However, investigators carried out no comparison between groups, and as we could extract no data from the study, no inference could be made about whether ketotifen has an effect on pruritus over placebo.
  - Quality of evidence downgraded by two levels from high to low due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias) and imprecision (small sample size).

**Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren**

Based on the main comparisons, we did not find consistent evidence that H1 AH treatments are effective as 'add-on' therapy for eczema when compared to placebo; evidence for this comparison was of low and moderate quality. However, fexofenadine probably leads to a small improvement in patient-assessed pruritus, with probably no significant difference in the amount of treatment used to prevent eczema flares. Cetirizine was no better than placebo in terms of physician-assessed clinical signs nor patient-assessed symptoms, and we found no evidence that loratadine was more beneficial than placebo, although all interventions seem safe.

The quality of evidence was limited because of poor study design and imprecise results. Future researchers should clearly define the condition (course and severity) and clearly report their methods, especially participant selection and randomisation; baseline characteristics; and outcomes (based on the Harmonising Outcome Measures in Eczema initiative).

*Kommentare zum Review*

- Es konnten keine Subgruppenanalysen (z.B. nach Alter) durchgeführt werden
- Ergebnisse lediglich auf Ebene einzelner, kleiner Primärstudien.
- Keine Angabe zum Schweregrad in den relevanten Studien.
- Es ist unklar, ob eine Hintergrundtherapie in den Placeboarmen verabreicht wurde (und wenn ja, welche).

---

**Sawangjit R et al., 2020 [15].**

Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis

**Fragestellung**

To assess the comparative efficacy and safety of different types of systemic immunosuppressive treatments for moderate to severe eczema using network meta-analysis and to generate rankings of available systemic immunosuppressive treatments for eczema according to their efficacy and safety.

**Methodik**

Population:

- We considered participants of all ages with a clinical diagnosis of moderate to severe atopic eczema

Intervention:

- at least one systemic immunosuppressive or immunomodulatory therapy for eczema, or a combination of treatments from the following: systemic corticosteroids, cyclosporin A (ciclosporin), methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, interferon gamma, intravenous immunoglobulin (IVIG), psoralen-ultraviolet A (PUVA), apremilast, dupilumab, mepolizumab, omalizumab, and others, including new immunosuppressive or immunomodulatory agents

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Proportions of participants who achieved EASI75 (achieved 75% improvement in EASI score) at short-term (N 16 weeks) and long-term (> 16 weeks) durations, Proportions of participants who achieved POEM50 (achieved 50% improvement in POEM score) at short-term and longterm durations, Proportions of participants who achieved an Investigators' Global Assessment or Physicians' Global Assessment value of 0 or 1 (clear or almost clear) (IGA 0/1) at short-term and long-term durations

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Skin Information Specialist searched the following databases up to 25 August 2019, using the following strategies based on the draP strategy for MEDLINE in our published protocol (Sawangjit 2018): Cochrane Skin Group Specialised Register; Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2019, Issue 8); MEDLINE via Ovid (from 1946); Embase via Ovid (from 1974); GREAT database.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool / GRADE

**Ergebnisse**

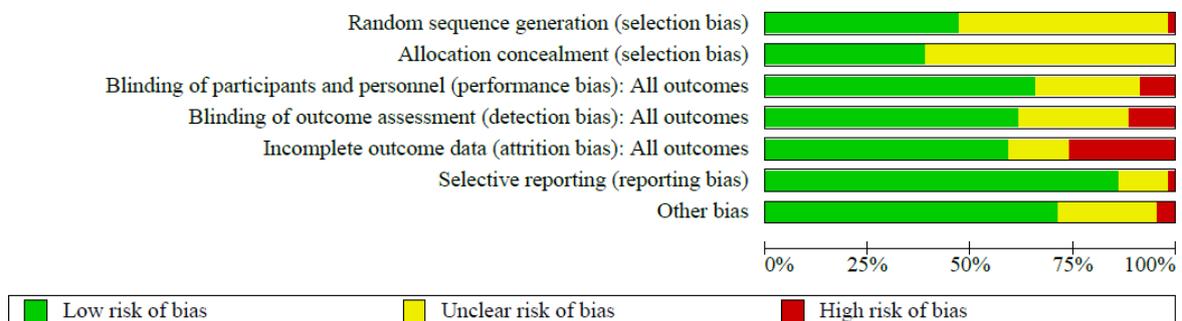
Anzahl eingeschlossener Studien:

- This review included 74 trials. A total of 8177 participants were randomised to different interventions.

Charakteristika der Population:

- The mean or median age in included trials ranged from 2 to 84 years, with an overall mean or median age of 32 years. Seven of 74 trials determined the effects of systemic treatment in children with reported overall mean or median age ranging from 3.6 to 14.5 years
- Trials included more men (54.7%; 3824 participants) than women. Age and gender were unreported for 419 and 902 participants (10 and 20 studies), respectively.
- All trials included participants with moderate to severe eczema. However, most of the studies (46/74; 62%) included participant with moderate to severe eczema without separately reporting outcomes for moderate or severe disease. Twenty-eight trials (28/74; 38%) included only participants with severe eczema. Only 30 studies (40%) provided information on the duration of the participants' condition. Among those reported, the average duration of disease was 23 years (SD 8.4 years), with a range of 1 to 37 years.
- Of all the included trials, 60 trials provided a co-intervention, mainly consisting of emollients or topical corticosteroids, or both (81.1%).
- The total duration of included trials ranged from 2 weeks for prednisolone to 60 months for methotrexate (MTX), whereas treatment duration varied from a single dose (CIM331, KPL-716) to 60 months of treatment (MTX).
- Most of the included trials were placebo-controlled (48/74; 65%), 34% were head-to-head studies (15% assessed effects of different doses of the same drug), and 1% were multi-armed studies with both an active comparator and placebo.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

**Proportion of participants who achieved 75% improvement in EASI (EASI75) during short-term follow-up (< 16 weeks)**

**Direct evidence**

**Summary of findings 1. Summary of findings for EASI75 during short-term follow-up**

Estimates of effects, confidence intervals, and certainty of evidence for the proportion of participants who achieved EASI75 with any systemic intervention compared with placebo in the short term ( $\leq 16$  weeks)

**Patient or population:** patients with moderate to severe eczema

**Intervention:** dupilumab, tralokinumab, tezepelumab, GBR830, lebrikizumab, ustekinumab, ASN002

**Comparison:** placebo

**Outcome:** achieving 75% improvement in Eczema Area and Severity Index (EASI75); range of follow-up between 4 weeks and 16 weeks

**Settings:** all participants were recruited from a hospital setting

**Network geometry plots:** Figure 4

Total studies: 14 RCTs Total participants: 3851	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without inter- vention	With in- terven- tion	Difference		
Dupilumab (8 RCTs; 1978 participants)	<b>RR 3.04</b> (2.51 to 3.69) Network estimate	184 per 1000	560 per 1000	376 fewer per 1000 (278 fewer to 496 fewer)	<b>High</b>	92.7
Tralokinumab (1 RCT; 153 participants)	<b>RR 2.54</b> (1.21 to 5.34) Network estimate	184 per 1000	468 per 1000	284 fewer per 1000 (39 fewer to 800 fewer)	<b>Low</b> confidence in estimate due to major concern of within-study bias	78.2
Tezepelumab (1 RCT; 153 participants)	<b>RR 1.70</b> (0.85 to 3.40) Network estimate	184 per 1000	313 per 1000	129 fewer per 1000 (442 fewer to 28 more)	<b>Low</b> confidence in estimate due to major concern of imprecision	57.3
GBR830 (1 RCT; 55 participants)	<b>RR 1.91</b> (0.46 to 8.02) Network estimate	184 per 1000	352 per 1000	168 fewer per 1000 (1293 fewer to 99 more)	<b>Low</b> confidence in estimate due to major concern of imprecision	48.6
Lebrikizumab (1 RCT; 46 participants)	<b>RR 1.40</b> (0.83 to 2.36) Network estimate	184 per 1000	258 per 1000	74 fewer per 1000 (251 fewer to 31 more)	<b>Very low</b> confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of im- precision	45
ASN002 (1 RCT; 27 participants)	<b>RR 1.50</b> (0.38 to 5.92) Network estimate	184 per 1000	276 per 1000	92 fewer per 1000 (907 fewer to 114 more)	<b>Low</b> confidence in estimate due to major concern of imprecision	37.5
Ustekinumab (1 RCT; 52 participants)	<b>RR 0.91</b> (0.28 to 2.97) Network estimate	184 per 1000	168 per 1000	17 more per 1000 (363 fewer to 133 more)	<b>Very low</b> confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of im- precision	19.6
Placebo	Reference comparator	Refer- ence com- parator	Not es- timable	Not estimable	Reference comparator	21

CI: confidence interval; EASI: Eczema Area and Severity Index (EASI75 = proportion of participants who achieved 75% improvement in EASI score); RR: risk ratio; SUCRA: surface under the cumulative ranking (SUCRA was expressed as a percentage between 0 (when a treatment is certain to be the worst) and 100% (when a treatment is certain to be the best)).

**GRADE Working Group grades of evidence (or certainty of evidence).**

**High quality:** further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** we are very uncertain about the estimate.

## Network meta-analysis

- In terms of achieving EASI75, dupilumab and tralokinumab were superior to placebo (RR 3.04, 95% CI, 2.51 to 3.69; RR 2.54, 95% CI 1.21 to 5.34, respectively). These results supported the finding from direct evidence. Dupilumab was probably associated with a higher likelihood of achieving EASI75 compared to lebrikizumab (RR 2.18, 95% CI 1.25 to 3.81) and ustekinumab (RR 3.35, 95% CI 1.01 to 11.10). When only trials with low risk of

bias were included, only dupilumab was still more effective than placebo (RR 2.53, 95% CI, 2.04 to 3.15) for this outcome.

- Ranking analysis for short-term EASI75 outcomes performed with SUCRA strongly suggest that dupilumab was the most effective treatment among all systemic treatments in the network (versus placebo: 3.04, 95% CI 2.51 to 3.69; SUCRA = 92.7; high-certainty evidence), followed by tralokinumab (versus placebo: RR 2.54, 95% CI 1.21 to 5.34; SUCRA = 72; low-certainty evidence) and tezepelumab (versus placebo: RR 2.54, 95% CI 1.21 to 5.34; SUCRA = 49.6; low-certainty evidence).

## Proportion of participants who achieve 75% improvement in EASI (EASI75) during long-term follow-up

### Summary of findings 2. Summary of findings for EASI75 during long-term follow-up

Estimates of effects, confidence intervals, and certainty of evidence for the proportion of participants who achieved EASI75 with any systemic intervention compared with placebo in the long term (> 16 weeks)

**Patient or population:** patients with moderate to severe eczema

**Intervention:** dupilumab and ustekinumab

**Comparison:** placebo

**Outcome:** achieving 75% improvement in Eczema Area and Severity Index (EASI75); range of follow-up between 6 months and 13 months

**Settings:** all participants were recruited from a hospital setting

**Network geometry plots:** [Figure 4](#)

Total studies: 3 RCTs Total participants: 1241	Relative effect (95% CI)  Pair-wise estimate	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without intervention	With intervention	Difference		
Dupilumab (2 RCTs; 764 participants)	RR 2.59 (1.87 to 3.60) Pair-wise estimate	200 per 1000	518 per 1000	318 fewer per 1000 (174 fewer to 520 fewer)	<b>Very low</b> confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of heterogeneity	N/A
Ustekinumab (1 RCT; 52 participants)	RR 1.17 (0.4 to 3.45) Pair-wise estimate	200 per 1000	234 per 1000	34 fewer per 1000 (490 fewer to 120 more)	<b>Very low</b> confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	N/A
Placebo	Reference comparator	Reference comparator	Not estimable	Not estimable	Reference comparator	N/A

## Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores during shortterm follow-up (< 16 weeks)

### Direct evidence

#### Summary of findings 3. Summary of findings for POEM scores during short-term follow-up

Estimates of effects, confidence intervals, and certainty of evidence for Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores with any systemic intervention compared with placebo in the short term ( $\leq 16$  weeks)

**Patient or population:** patients with moderate to severe eczema

**Intervention:** dupilumab

**Comparison:** placebo

**Outcome:** change in POEM scores; time of follow-up 16 weeks

**Settings:** all participants were recruited from a hospital setting

**Network geometry plots:** Figure 4

Total studies: 6 RCTs Total participants: 2680	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without intervention	With intervention	Difference		
Dupilumab (5 RCTs; 1997 participants)	-	Mean of improving score was 5.18	Mean of improving score was 12.48 (11.79 to 13.18)	Mean difference in improving POEM score was 7.3 higher (6.61 higher to 8.00 higher)	High	N/A
Placebo	Reference comparator	Not estimable	Not estimable	Not estimable	Reference comparator	N/A

## Proportion of participants experiencing serious adverse events (SAEs) during short-term follow-up (< 16 weeks)

### Direct evidence

#### Summary of findings 4. Summary of findings for patients with SAEs during short-term follow-up

Estimates of effects, confidence intervals, and certainty of evidence for serious adverse events (SAEs) with any systemic intervention compared with placebo in the short term ( $\leq 16$  weeks)

**Patient or population:** patients with moderate to severe eczema

**Intervention:** dupilumab, tralokinumab, tezepelumab, apremilast, baricitinib, lebrikizumab, PF-04965842, QAW039, Timapiprant

**Comparison:** placebo

**Outcome:** serious adverse events (SAEs); range of follow-up between 1 month and 16 weeks

**Settings:** all participants were recruited from a hospital setting

**Network geometry plots:** Figure 4

Total studies: 17 RCTs Total participants: 3972	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without intervention	With intervention	Difference		
QAW039 (1 RCT; 76 participants)	RR 0.09 (0.01 to 0.76) Network estimate	54 per 1000	5 per 1000	49 more per 1000 (13 more to 53 more)	Moderate confidence in estimate due to some concern of within-study bias	94.2
Dupilumab (9 RCTs; 1663 participants)	RR 0.37 (0.23 to 0.59) Network estimate	54 per 1000	20 per 1000	34 more per 1000 (22 more to 44 more)	Low confidence in estimate due to major concern of within-study bias	75.5
Timapiprant (1 RCT; 70 participants)	RR 0.34 (0.07 to 1.62) Network estimate	54 per 1000	18 per 1000	36 more per 1000 (33 fewer to 50 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	74
Tezepelumab (1 RCT; 56 participants)	RR 0.65 (0.11 to 3.77) Network estimate	54 per 1000	35 per 1000	19 more per 1000 (149 fewer to 48 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	54.9

Lebrikizumab (1 RCT; 156 participants)	<b>RR 0.85</b> (0.17 to 4.25) Network estimate	54 per 1000	46 per 1000	8 more per 1000 (175 fewer to 45 more)	<b>Very low</b> confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	47.7
PF-04965842 (1 RCT; 211 participants)	<b>RR 0.93</b> (0.20 to 4.35) Network estimate	54 per 1000	50 per 1000	4 more per 1000 (181 fewer to 43 more)	<b>Very low</b> confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	45.5
Tralokinumab (1 RCT; 153 participants)	<b>RR 1.67</b> (0.20 to 13.93) Network estimate	54 per 1000	90 per 1000	36 fewer per 1000 (697 fewer to 43 more)	<b>Very low</b> confidence in estimate due to major concern of within-study bias and imprecision	31.1
Apremilast (1 RCT; 121 participants)	<b>RR 3.73</b> (0.20 to 71.1) Network estimate	54 per 1000	201 per 1000	147 fewer per 1000 (3,780 fewer to 43 more)	<b>Low</b> confidence in estimate due to major concern of imprecision	20
Baricitinib (1 RCT; 75 participants)	<b>RR 4.61</b> (0.24 to 87.25) Network estimate	54 per 1000	249 per 1000	195 fewer per 1000 (4650 fewer to 41 more)	<b>Very low</b> confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	16.5
Placebo	Reference comparator	Reference comparator	Not estimable	Not estimable	Reference comparator	40.5

### Network meta-analysis

- QAW039 and dupilumab appeared safer than placebo in terms of having a lower proportion of participants with SAEs at short-term follow-up. Among the active treatments, apremilast and baricitinib appeared to be associated with a higher rate of SAEs compared to QAW039 (RR 41.99, 95% CI 1.09 to 1610.39; RR 51.85, 95% CI 1.36 to 1978.53). There was no difference between other active treatments for this outcome.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study aimed to assess the efficacy and safety of different types of systemic immunosuppressive treatments for moderate to severe eczema. We analysed 74 trials including 8177 participants with eczema, comparing 29 systemic immunosuppressive treatments with placebo or other systemic immunosuppressive treatments.

Our primary outcome measures were proportions of participants who achieved 75% improvement in Eczema Area and Severity Index scores (EASI75) and improvement in Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores; safety outcomes consisted of the proportions of serious adverse events (SAEs) and any infection; however, no more than 19 studies assessed any of the primary outcomes.

Our findings are presented separately for short-term (N 16 weeks) and long-term (> 16 weeks) follow-up and pertain to moderate to severe atopic eczema. However, follow-up was mainly short term, with only three studies following up with participants for longer than a year. Ciclosporin was the most investigated systemic treatment (24 trials), followed by dupilumab (12 studies).

With a high degree of certainty, network meta-analysis (NMA) indicates that when compared to placebo, dupilumab is likely to be the more effective treatment for eczema and is ranked highest among the biological treatments in terms of achieving EASI75 and improving POEM scores during short-term follow-up (Summary of findings 1; Summary of findings 3). Dupilumab was the only immunosuppressive agent for which improvement in POEM in the short term was evaluated.

We are uncertain of the effect of dupilumab on achieving EASI75 in the long term when compared against placebo, as the certainty of this evidence is very low (Summary of findings 2). We are uncertain how conventional immunosuppressive treatments rank for

our primary efficacy or safety outcomes compared with newer treatments such as the biological agent dupilumab due to lack of comparative data.

NMA suggests that tralokinumab may be more effective than placebo in achieving EASI75 in the short term (low-certainty evidence; Summary of findings 1). None of the included studies assessing tralokinumab measured POEM in the short term or EASI75 in the long term.

Based on our NMA, we are uncertain of the effect of ustekinumab on achieving EASI75 in the short or long term when compared with placebo (very low-certainty evidence; Summary of findings 1). None of the included studies assessing ustekinumab measured POEM.

Low- and very low-certainty evidence means we are uncertain how the other immunosuppressive agents in Summary of findings 1 and Summary of findings 2 influence the achievement of short-term EASI75 when compared with placebo. Dupilumab and ustekinumab were the only immunosuppressive agents for which achievement of long-term EASI75 was evaluated.

Compared to placebo, QAW039 and dupilumab may be safer based on association of these treatments with fewer SAEs during short term follow-up, with evidence judged to have a low to moderate degree of certainty. For the other immunosuppressive agents when compared to placebo, we found no difference in SAEs during short term follow-up, but this finding is based on low- to very low certainty evidence (Summary of findings 4).

Evidence of a very low to low degree of certainty indicates there was no difference in the rate of any infection with systemic immunosuppressive treatments compared to placebo during short-term follow-up (Summary of findings 6).

When safety outcomes during long-term follow-up were assessed, evidence (which was of very low to low certainty) indicates there was no statistical difference in the proportions of participants with SAE when any immunosuppressive agent was compared to placebo (Summary of findings 5).

We did not identify differences in other adverse events (AEs), but dupilumab is associated with specific AEs, including eye inflammation and eosinophilia.

### **Implications for practice**

With high certainty of available evidence, we conclude that dupilumab is the most effective of the biological treatments used to treat people with moderate to severe eczema, based on short-term NMA of EASI75 and POEM. Dupilumab is safer than other agents based on short-term safety data (N 16 weeks).

It is not currently possible to confidently rank the efficacy and safety of conventional immunosuppressive treatments for moderate to severe eczema compared with newer treatments such as biological agents for our primary efficacy and safety outcomes due to limited data.

Based on NMA, when compared to placebo, dupilumab increases the proportion of participants who achieve EASI75 and improves POEM score in the short term (high-certainty evidence). We are uncertain of the effect of dupilumab on EASI75 in the long term due to very low-certainty evidence. In addition, lack of long-term outcome data after cessation of immunosuppressive treatment renders difficulty in drawing conclusion on the long-term efficacy of any systemic treatment.

Based on NMA, when compared to placebo, tralokinumab may increase the proportion of patients who achieve EASI75 in the short term. Studies evaluating tralokinumab did not assess this outcome in the long term (low-certainty evidence).

Due to very low-certainty evidence, we are not certain of the effect of ustekinumab on the proportion of participants achieving EASI75 in the short or long term. This is based on NMA and comparison of ustekinumab to placebo.

Due to low- or very low-certainty evidence, we cannot be sure how other immunosuppressive agents for which our key outcomes were assessed affect the proportion of patients achieving short-term EASI75. These agents were compared against placebo.

The only immunosuppressive agent used to assess improvement in POEM score in the short term was dupilumab. Dupilumab and ustekinumab were the only immunosuppressive agents for which EASI75 was evaluated in the long term.

Based on low- to moderate-certainty evidence, QAW039 and dupilumab show a lower proportion of participants with SAEs assessed in the short term when compared with placebo. However, no difference is seen in the proportion of participants with SAEs assessed in the short term when other immunosuppressive agents are compared to placebo (low- to very low-certainty evidence).

Based on low- or very low-certainty evidence, we found no evidence of a difference in risk of any infection (measured in the short or long term) or in the proportion of participants with SAEs assessed in the long term when immunosuppressive agents were compared with placebo.

We did not identify differences in other AEs, but dupilumab is associated with specific AEs, including eye inflammation and eosinophilia.

## 3.2 Systematische Reviews

---

### **Kritsanaviparkporn, C. et al., 2021 [11].**

Efficacy of moisturizers in paediatric atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.

#### **Fragestellung**

to investigate the knowledge gap regarding the efficacy of moisturizer in young patients.

#### **Methodik**

##### Population:

- participants age ≤15 years old with atopic dermatitis

##### Intervention:

- any type of topical moisturizer

##### Komparator:

- no moisturizer treatment
  - Cointervention such as cleansing gel, bodywash, topical corticosteroid, topical calcineurin inhibitor, antibiotics or antihistamine were allowed if both groups were administered the same agent

##### Endpunkte:

- time to flare in days after the disease has been controlled with moisturizer therapy, risk of relapse after each month of latency and rate of remission (defined as flare-free period of greater or equal to three months), alleviation of global disease severity, individual signs and symptoms and improvement in quality of life

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Ovid Medline, Web of Science, Cochrane Database of Controlled Trials (CENTRAL), CINAHL, GREAT and DARE for relevant randomised controlled trials from inception to July 31, 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

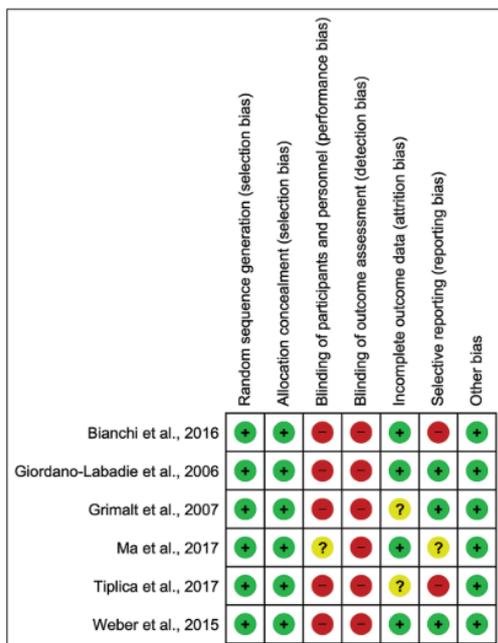
- Six trials were included (intervention n= 436; control n= 312)

Charakteristika der Population:

**Table 1: Characteristics of studies included for quantitative analyses**

Author and year	Study design	Study duration (months)	Number (intervention, control)	Baseline characteristics		Treatment Arms				Conflict of interest
				Age (mean years)	Gender, M (%)	Intervention		Placebo/vehicle	Cointervention in both groups	
						Description	Regimen			
Giordano-Labadie <i>et al.</i> , 2006. France	Multicentre, open label,	2	37, 39	3.92	NR	Exomega milk®	Twice daily over whole body	None	Cleansing bar (A-Derma®)	None declared
Grimalt <i>et al.</i> , 2007. France	Multicentre, open label,	1.5	91, 82	5.96	50.3	Exomega milk®	Twice daily over whole body	None	Hygiene product (not specified)	Pierre Fabre
Weber <i>et al.</i> , 2015. Germany	Single centre, open label,	6	21,24	3.55	53.3	Eucerin® Eczema Relief Body Crème	Once daily over whole body	None	Hypoallergenic Cleanser (by Beiersdorf Inc. Wilton, CT)	None declared
Bianchi <i>et al.</i> , 2016. Italy	Multicentre, open label,	1	28, 27	2.5	NR	Avène Xeracalm balm	Twice daily over whole body	None	Hygiene product (Trixera)	Pierre Fabre
Ma <i>et al.</i> , 2017. China	Single centre, single blinded,	3	32, 32	5.4	42.1	Cetaphil® Restoraderm® moisturizer	Twice daily over whole body	None	Cetaphil® Restoraderm® body wash	Galderma R&D
Tiplica <i>et al.</i> , 2017. Romania	Multicentre, Open label, Three arms	3	Arm 1:111, Arm 2: 116, Control:108	4.10	48.1	Arm 1: Dexeryl® Arm 2: Atopiclair®	Arm 1: Twice daily over whole body Arm 2: Three times daily on affected or previous affected skin	None	None	Pierre Fabre

Qualität der Studien:



**Figure 2:** Risk of bias summary: review authors' judgments about each risk of bias item for each included study

Studienergebnisse:

- Moisturizer use extended time to flare by 13.52 days (95% confidence interval 0.05–26.99, I<sup>2</sup> 88%).

- Greater reduction in risk of relapse was observed during the first month of latency (pooled risk ratio 0.47, 95% confidence interval 0.31–0.72,  $I^2$  28%) compared to the second and third months (pooled risk ratio 0.65, 95% confidence interval 0.47–0.91,  $I^2$  35% and pooled risk ratio 0.63, 95% confidence interval 0.47–0.83,  $I^2$  33%, respectively).
- Treated patients were 2.68 times more likely to experience a three–six months remission (95% confidence interval 1.18–6.09,  $I^2$  56%).
- Moisturizer minimally improved disease severity and quality of life.

#### **Fazit der Autoren**

Moisturizers are effective at prolonging remission and reducing risk of relapse but may have limited efficacy in improving disease severity and quality of life in paediatric atopic dermatitis. Despite our findings, high quality randomised controlled trials with standardised designs are warranted to confirm the effectiveness of moisturizers in the young.

---

**Agache I et al., 2021 [3].**

Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI biologicals guidelines.

Siehe auch folgende systematische Reviews mit vergleichbaren Ergebnissen:

- Snast I et al., 2018 [19]. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis

**Fragestellung**

This systematic review evaluates the efficacy, safety and economic impact of dupilumab compared to standard of care for uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis (AD).

**Methodik**

Population:

- patients ( $\geq 12$  years or older) with confirmed diagnosis of moderate-to-severe AD

Intervention:

- dupilumab

Komparator:

- standard of care or the best standard of care

Endpunkt:

- SCORAD 75; EASI 50 or 75; and pruritus and safety (drug-related adverse events (AE) and drug-related serious AE (SAE)); IGA, resource utilization, rescue medication use, pain, sleep disturbance, symptoms of anxiety and depression, and quality of life (QoL)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via PubMed, February 2020); (b) Cochrane Controlled Trials Register (via The Cochrane Library, February 2020); and (c) EMBASE (via Ovid, February 2020).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- The SR for the efficacy and safety included seven RCTs

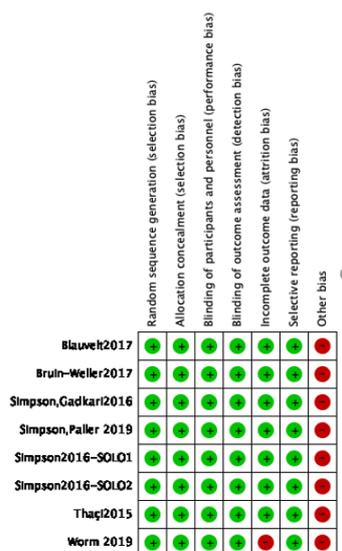
Population

Author, Year, trial number, and name	Study design (Number of subjects included)	Age (years) Placebo vs. Dupilumab	Population	Intervention	Control	Follow up
Blauvelt 2017 NCT02260986 LIBERTY AD CHRONOS	Multicenter RCT (N=421)	Mean (95% CI) 34.0 (25.0–45.0) vs. 40.5 (28.0–49.0)	>18 years, moderate-to-severe AD and inadequate response to topical corticosteroids (TCS)	Dupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg) +TCS	Matching placebo +TCS	52 weeks
Thaci 2015, Simpson 2016 NCT01859988 TROPOS	Multicenter RCT (N=125)	Mean (SD) 37.2 (13.1) vs. 39.4 (12.1)	>18 years, moderate-to-severe AD not adequately controlled by topical treatments, or for whom systemic treatment was inadvisable.	Dupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg).	Matching placebo	16 weeks
Simpson 2016 Simpson, Eric 2017 NCT02277743 SOLO 1	Multicenter RCT (N=448)	Median (IQR) 39.0 (27.0–50.5) vs. 38.0 (27.5–48.0)	>18 years with moderate-to-severe AD whose disease was inadequately controlled by topical treatment	Dupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg).	Matching placebo	16 weeks
Simpson 2016 Simpson, Eric 2017 NCT02277769 SOLO 2	Multicenter RCT (N=469)	Median age (IQR) 35.0 (25.0–47.0) vs. 34.0 (25.0–46.0)	>18 years with moderate-to-severe AD whose disease was inadequately controlled by topical treatment	Dupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg) +TCS	Matching placebo +TCS	16 weeks
De Bruin-Weller, 2017 NCT02755649 LIBERTY AD CAFE	Multicenter RCT (N=215)	Median (IQR) 37.5 (29.0–49.0) vs. 38.0 (25.0–47.0)	≥18 years with AD with inadequate response to/intolerance of Cyclosporin (CSA), or for whom continuation of systemic treatment was inadvisable.	Dupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg) + TCS	Matching placebo +TCS	16 weeks
Simpson, Paller 2019 NCT03054428 LIBERTY AD ADOL	Multicenter RCT (N= 167)	Mean (SD) 14.5 (1.8) vs. 14.5 (1.7)	≥12 to <18 years with moderate to severe AD inadequately controlled by topical treatment or for whom systemic treatment was inadvisable.	Dupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg)/ Dupilumab 200 (q2w), (loading dose, 400mg)	Matching placebo	16 weeks
Worm 2019 NCT02395133 LIBERTY AD SOLO-CONTINUE	Multicenter RCT (N= 252)	median (IQR) 37 (27.0-46.0) vs. 36 (26.0-48.0)	Dupilumab-treated patients (q2w/gw) who had achieved an Investigator's Global Assessment (IGA) score of 0 or 1 or 75% or greater improvement in EASI-75 at week 16 in SOLO studies	Dupilumab (q2w/gw) 300mg, with loading dose of 600mg	Matching placebo	36 weeks

Worm 2019 reported a combined effect for patients received dupilumab 300mg, q2w and gw; SD: Standard deviation; IQR: Interquartile range; TCS: Topical corticosteroids; q2w: every 2 weeks; gw: every week;

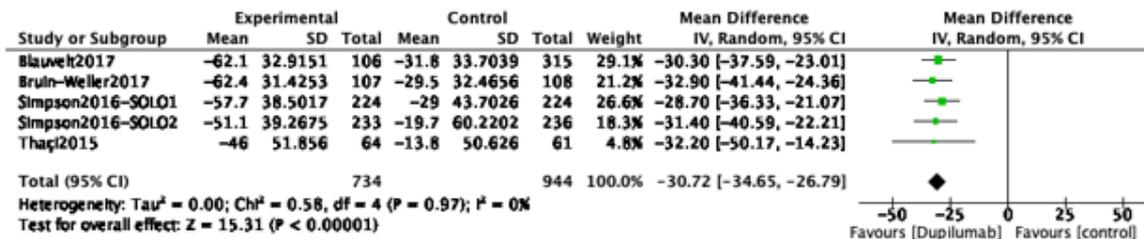
- The RCTs included in the SR evaluated 1678 adults and 167 adolescents with moderate-to-severe AD inadequately controlled by topical treatment. Follow-up under treatment ranged from 16 weeks<sup>36</sup>, 37, 39, 40 to 1 year.<sup>38</sup> One RCT recruited responders from SOLO trials and continued the intervention for another 36 weeks.<sup>41</sup> In all trials evaluated, only regulatory-approved doses were considered.

### Qualität der Studien:



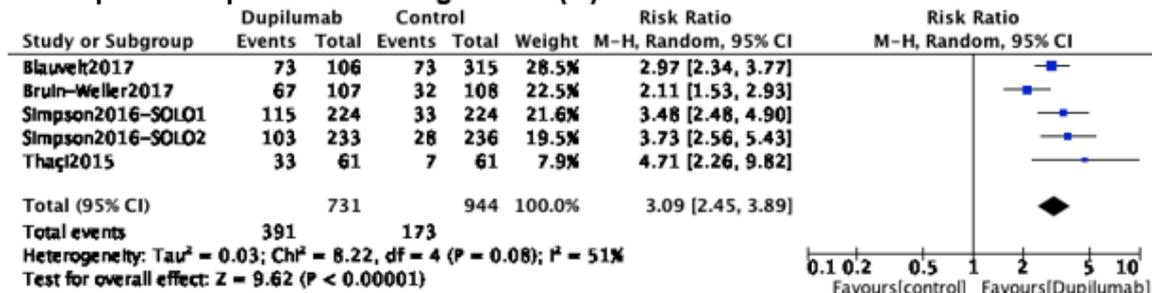
### Studienergebnisse:

Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) score

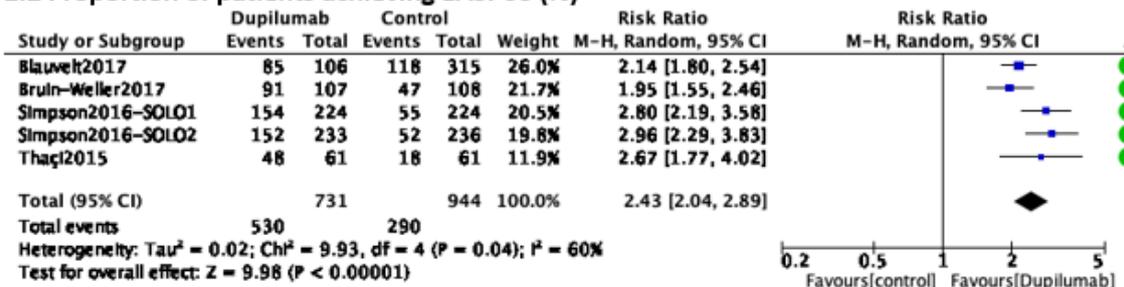


- Eczema Area and Severity Index (EASI)

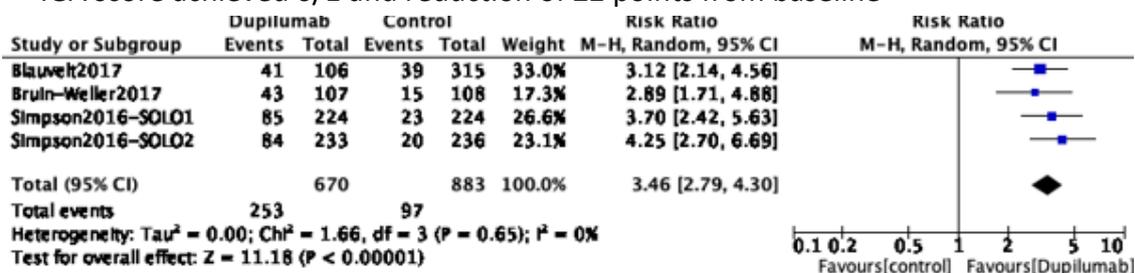
- 2.1 Proportion of patients achieving EASI-75 (%)



- 2.2 Proportion of patients achieving EASI-50 (%)

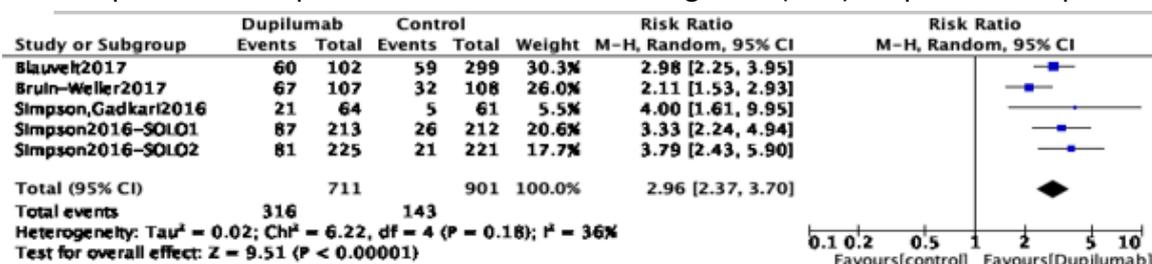


- IGA score achieved 0/1 and reduction of  $\geq 2$  points from baseline

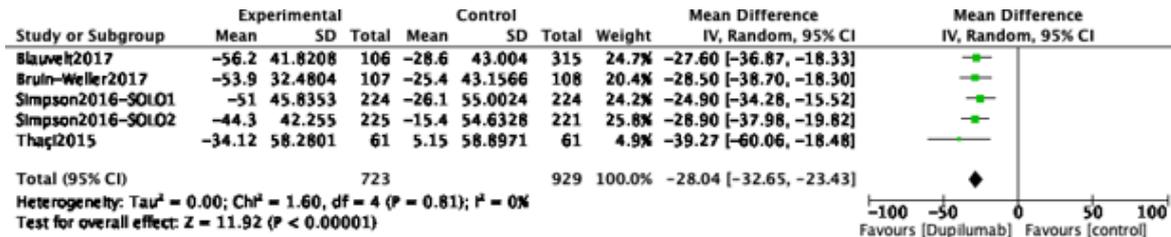


- Pruritus

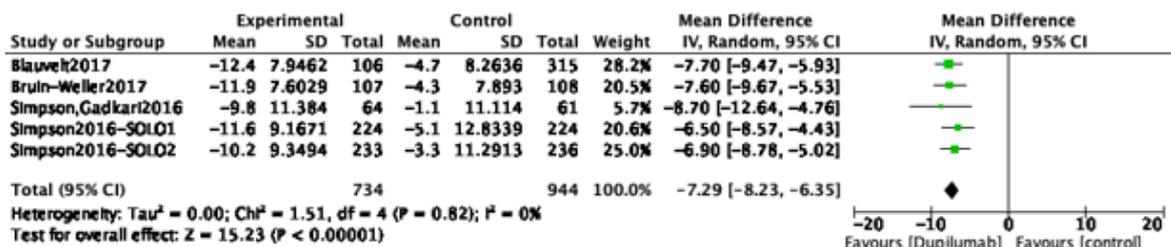
- o Improvement in peak score on numerical rating scale (NRS) for pruritus  $\geq 4$  points



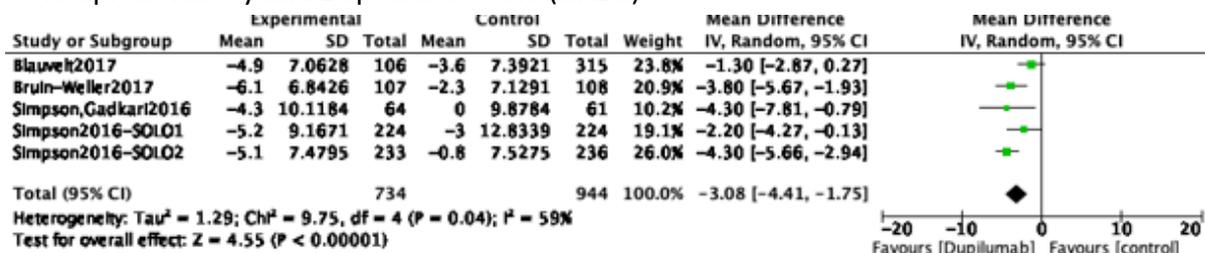
- o Peak pruritus NRS score (LS mean % change from baseline)



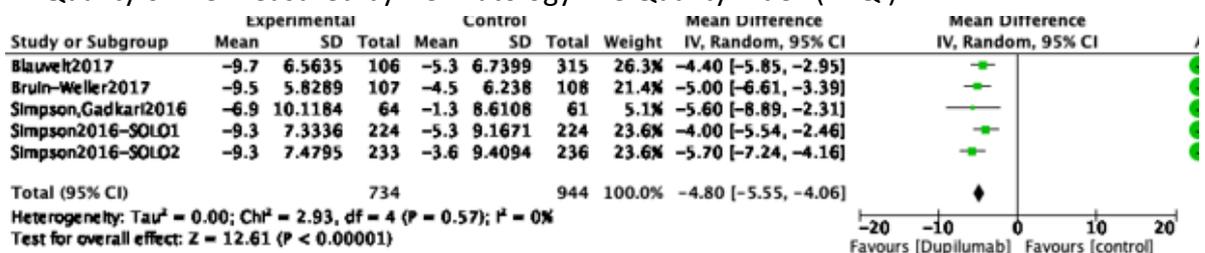
- Patient-Oriented Eczema Measure



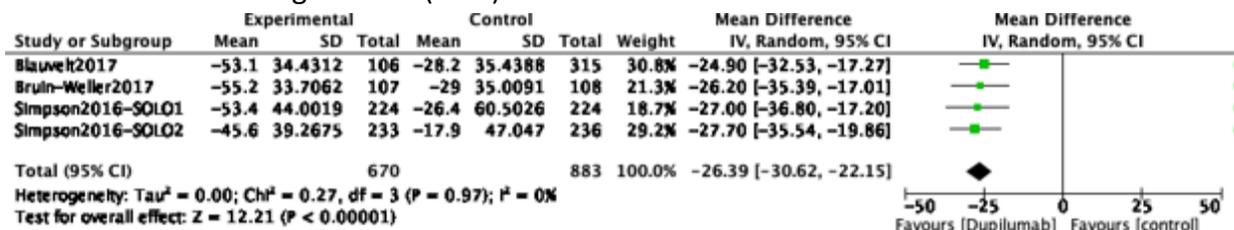
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)



- Quality of life measured by Dermatology Life Quality Index (DLQI)

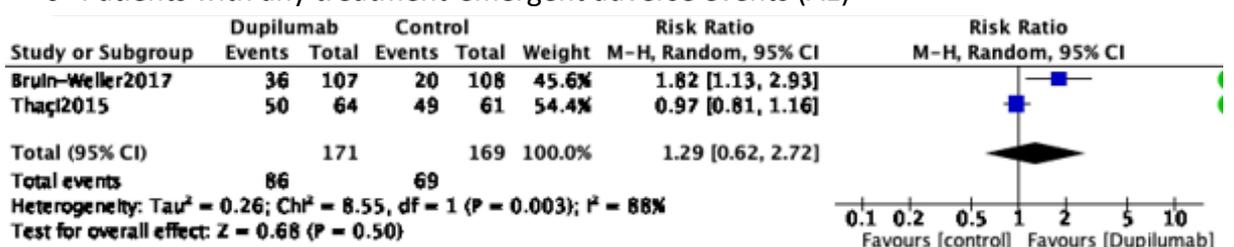


- Global Individual Signs Score (GISS)



- Safety

- Patients with any treatment-emergent adverse events (AE)



- Patients with any treatment-emergent Severe adverse events (SAE)

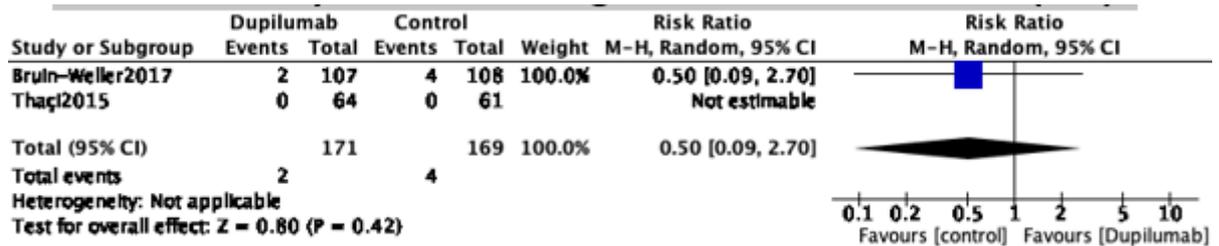


TABLE 3 Summary of evidence for the outcomes of interest. Adult atopic dermatitis population: Dupilumab efficacy and safety compared to standard of care

Outcomes	No. of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI) <sup>p</sup>	Anticipated absolute effects	
				Risk with Standard of care	Risk difference with Dupilumab
SCORAD Assessed with least square (LS) mean % change from baseline	1678 (5 RCTs) <sup>1,2,3,4</sup> 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>5,a,b</sup>	—	—	MD - 30.72% (-34.65 to -26.79) <sup>d</sup>
EASI-75 Assessed with proportion of patients achieving EASI-75 (%)	1675 (5 RCTs) <sup>1,2,3,4</sup> 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>7,b,d,e</sup>	RR 3.09 (2.45 to 3.89)	183 per 1000	+383 per 1,000 (+266 to +530)
Pruritus Assessed with improvement in peak score on NRS for pruritus ≥ 4 points	1612 (5 RCTs) <sup>1,2,4,5</sup> 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>9,10,b,f</sup>	RR 2.96 (2.37 to 3.70)	159 per 1000	+311 per 1,000 (+217 to +429)
Treatment-related adverse events (AEs) Assessed with number of patients reporting AEs	340 (2 RCTs) <sup>2,3</sup> 16 wk	⊕⊕○○○ LOW <sup>b,m,n</sup>	RR 1.29 (0.62 to 2.72)	408 per 1000	+118 per 1,000 (-155 to +702)
Treatment-related severe adverse events (SAE) Assessed with number of patients reporting AAEs	340 (2 RCTs) <sup>2,3</sup> 16 wk	⊕○○○ VERY LOW <sup>b</sup>	RR 0.50 (0.09 to 2.70)	per 1000	-12 per 1,000 (-22 to +40)
Rescue medication use Assessed with number of patients who received any rescue therapy	1406 (4 RCTs) <sup>1,2,4</sup> 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>b</sup>	RR 0.36 (0.28 to 0.46)	422 per 1000	-270 per 1,000 (-304 to -228)
Sleep disturbance—Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) Assessed with: LS mean change from baseline	1678 (5 RCTs) <sup>1,2,4,5</sup> 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>6,11,b,g</sup>	—	—	MD -7.29 points (-8.23 to -6.35) <sup>i</sup>
Pain Assessed with proportion of patients with no problem of the EQ-5D item 4 (pain/discomfort)	215 (1 RCT) 16 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>b</sup>	RR 1.89 (1.44 to 2.49)	370 per 1000	+330 per 1,000 (+163 to +552)
Symptoms of anxiety and depression Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (HADS) Assessed with the LS mean change from baseline	1678 (5 RCTs) <sup>1,2,4,5</sup> 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>b</sup>	—	—	MD - 3.08 points (-4.41 to -1.75) <sup>12,j</sup>
Quality of life measured with Dermatology Life Quality Index (DLQI) Assessed with: LS mean change from baseline Scale from 0 to 30	1678 (5 RCTs) <sup>1,2,4,5</sup> 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>b,j</sup>	—	—	MD - 4.8 points (-5.55 to -4.06) <sup>l,m</sup>

### Anmerkung/Fazit der Autoren

**Aqache et al.:** The current systematic review showed that dupilumab as add-on treatment for moderate-to-severe AD in adults and adolescents significantly reduces short-term (16 weeks) AD symptoms, severity, use of rescue medication, and improves quality of life. For adults, there is good evidence for long-term efficacy (52 weeks). Dupilumab may increase short-term drug-related AE. The evidence for severe drug-related AE is very uncertain. All RCTs were mainly powered for efficacy and less powered to show rare adverse events which are now frequently reported in the postmarketing literature.

This SR is the most up to date review on the effectiveness, safety and economic impact on dupilumab in AD. Similar to previous SRs, the current analysis reinforces the short-term (16 weeks) efficacy of dupilumab in improving SCORAD, EASI, IGA, pruritus and quality of life.<sup>49-51</sup> In addition, the current SR provides evidence for long-term (52 weeks) benefit in adults.

49. Wang F-P, Tang X-J, Wei C-Q, et al. Dupilumab treatment in moderate- to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci.* 2018;90(2):190-198.

50. Snast I, Reiter O, Hodak E, et al. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):145-165.

51. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156(6):1-10.

Dupilumab demonstrated a significant short-term benefit for the adults and adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis, by improving symptoms and disease severity, reducing the use of rescue medications and improving the quality of life. For adults, there is evidence for long-term benefit. Thresholds for cost-effectiveness are probably acceptable for some high-income countries; however, dupilumab might not be equally cost-effective in countries with limited resources.

Although short-term safety data showed no visible increase of AE, more accurate AE reporting is warranted in RCTs for both adult and adolescent population, combined with long-term safety evaluation using observational and effectiveness studies and registries. There are several ongoing open-label studies<sup>53,54</sup> and registries<sup>55</sup> evaluating the long-term safety and efficacy of dupilumab in atopic dermatitis that are likely to be informative in formulating recommendations.

Xu et al.: Our pooled analysis demonstrated that dupilumab significantly improved the signs and symptoms of atopic dermatitis, including pruritus, quality of life, and psychological symptoms, as compared with placebo. All dosage regimens of dupilumab contributed to better clinical results compared with placebo and showed a placebo-like safety profile. Analyses of different dupilumab doses demonstrated that the overall efficacy results of dupilumab 300 mg every week and dupilumab 300 mg every other week were similar.

The results showed that incidence of adverse events was similar in dupilumab-treated patients and placebo-treated patients. Dupilumab had a placebo-like safety profile, was well tolerated and most adverse events reported were mild or moderate. Interestingly, dupilumab treatments showed even slightly lower rates of severe adverse events and treatment discontinuation due to adverse event than placebo treatments. Dupilumab improved atopic signs and symptoms with acceptable safety.

Our results indicated that the administration of 300 mg every week and 300 mg every 2 weeks had parallel efficacy in reducing EASI, BSA score, and NRS score in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, as well as the rate of IGA response. As to treatment duration, patients receiving dupilumab for 12 weeks achieved the best clinical outcomes. Week 52 results were similar to week 16, demonstrating that dupilumab had a satisfactory long-term efficacy, though only the latest released LEBERTY AD trial investigated the long term efficacy and safety of dupilumab with topical corticosteroids versus placebo with topical corticosteroids.

---

**Abędź N & Pawliczak R, 2019 [1].**

Efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized clinical trials.

**Fragestellung**

This review aimed at determination if TCI are a superior alternative for TCS and comparison of these two therapies in terms of their efficacy and safety.

**Methodik**

Population:

- people diagnosed with AD

Intervention/Komparator:

- TCI vs. TCS treatments

Endpunkte:

- physician's global assessment of improvement, occurrence of AEs, affected Body Surface Area (BSA), Eczema Area and Severity Index (EASI) and modified EASI (mEASI)

Recherche/Suchzeitraum:

- up to 22 February 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies / A total number of 7376 participants were included into analysis

### Charakteristika der Population:

Study	Therapy	N	Duration [weeks]	Location	Age of participants
Bieber 2007 [26]	Tacrolimus 0.03%	136	3	Multi-centre	Children
	Methylprednisolone aceponate 0.1%	129			
Doss 2009 [2]	Tacrolimus 0.1%	288	3	Multi-centre	Adults
	Fluticasone 0.005%	280			
Doss 2010 [24]	Tacrolimus 0.03%	240	6	Multi-centre	Children
	Fluticasone 0.005%	239			
Hofman 2006 [18]	Tacrolimus 0.03%	121	28	Multi-centre	Children
	Hydrocortisone acetate 0.1% and hydrocortisone butyrate 1%	111			
Luger 2001 [25]	Pimecrolimus 1%	45	3	Multi-centre	Adults
	Betamethasone valerate 0.1%	42			
Luger 2004 [23]	Pimecrolimus 1%	328	52	Multi-centre	Adults
	Triamcinolone acetonide 0.1% and hydrocortisone acetate 1%	330			
Mandelin 2010 [22]	Tacrolimus 0.1%	40	52	Single-centre	Adults
	Hydrocortisone butyrate 0.1% and hydrocortisone acetate 1%	40			
Neumann 2008 [27]	Tacrolimus 0.1%	20	87	Single-centre	Adults
	corticosteroids regimen	20			
Reitamo 2002a [26]	Tacrolimus 0.03% or Tacrolimus 0.1%	189/186	3	Multi-centre	Adults
	Hydrocortisone acetate 1%	185			
Reitamo 2002b [15]	Tacrolimus 0.03% or Tacrolimus 0.1%	193/191	3	Multi-centre	Children
	Hydrocortisone butyrate 0.1%	186			
Reitamo 2004 [17]	Tacrolimus 0.03%	210	3	Multi-centre	Children
	Hydrocortisone acetate 1%	207			
Reitamo 2005 [19]	Tacrolimus 0.1%	487	26	Multi-centre	Adults
	Hydrocortisone butyrate 0.1% and hydrocortisone acetate 1%	485			
Sigurgeirsson 2015 [20]	Pimecrolimus 1%	1205	260	Multi-centre	Children
	Hydrocortisone acetate 1% and hydrocortisone butyrate 0.1%	1213			
Sikder 2005 [21]	Tacrolimus 0.03%	15	4	Multi-centre	Children
	Clobetasone butyrate 0.05%	15			

### Qualität der Studien:

- The methodological quality of 14 trials, based on risk of bias assessment, was good. All studies were free of other sources of bias and did not report their outcomes selectively. Eleven out of 14 trials were investigator-blinded ones, in 12 blinding of participants or personnel were described. Only two studies did not mention any operation to deal with incomplete outcome data. Random sequence generation was not described in one trial. Allocation concealment was not reported in majority of trials. Quality of evidence questions the results of current review. Main outcomes evaluating the efficacy were assessed to provide very low quality of evidence assessed using GRADE score. Adverse events (skin burning or pruritus) outcomes were estimated to have moderate quality.

### Studienergebnisse:

- Calcineurin inhibitors were significantly more effective than various potency TCS, neither least potent to lower mid-strength nor mid-strength to potent TCS (RR = 1.24, 95% CI: 1.06–1.44).
- The major AEs were skin burning and pruritus, their incidence was higher in TCI treatment (RR = 3.32, 95% CI: 2.90–3.80; RR = 1.59, 95% CI: 1.34–1.80)
  - (...) Surprisingly, despite age-dependent treatment recommendations, no substantial differences between children and adults were observed in this review. Only one study [17] incorporating children and two incorporating adults [16, 23] revealed TCI treatment to be significantly more effective than TCS only. (...)

### Anmerkung/Fazit der Autoren

TCI treatment might be slightly more efficient than AD treatment. Contrarily they are associated with more incidences of AEs, such as skin burning or pruritus. Albeit, standardized recommendations for reporting outcomes and interventions should be developed to ease the analysis of a subject in question. Another issue, which impedes the analysis, is still too small number of long-term trials. Along with a greater number of existing trials, more variables, like age of participants, followup time or drug potency, could be accommodated into meta-analysis. Complex analysis, incorporating these variables simultaneously, would provide credible safety and efficacy data, and consequently novel guidance for AD therapy.

---

### Drucker AM et al., [6,7].

Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Siehe auch folgende systematische Reviews zur Behandlung der atopischen Dermatitis:

- Wan H et al. 2022 [20]. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis
  - ⇒ In our network meta-analysis, however, we find that upadacitinib 30 mg was associated with increased IGA and EASI response compared with all other regimens, and upadacitinib 15 mg was also superior to other regimens except for abrocitinib 200 mg in terms of IGA and EASI response.
- Silverberg JI et al. 2021 [18]. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis
  - ⇒ In conclusion, results of this NMA highlight that efficacy outcomes of JAK1 inhibitors (abrocitinib and upadacitinib) were consistently higher than those of dupilumab and baricitinib in moderate-to-severe AD.
- Silverberg JI et al. 2022 [17]. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis
  - ⇒ The study found that upadacitinib 30 mg daily, upadacitinib 15 mg daily, and abrocitinib 200 mg daily may be the most efficacious targeted systemic therapies across 12–16 weeks of therapy.
- Pereyra-Rodriguez JJ et al. 2021 [14]. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis
  - ⇒ In summary, with the existing evidence, the new JAK inhibitors (Upadacitinib and Abrocitinib), at higher doses, are the most effective drugs for the short-term treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. However, these doses showed the highest risk for any adverse event. Furthermore, the concomitant use of TCS modifies the ranking and ORs.

## **Fragestellung**

To compare the effectiveness and safety of systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis in a systematic review and network meta-analysis.

## **Methodik**

### Population:

- children and adults with moderate-to severe AD

### Intervention:

- systemic (ie, oral, intravenous, or subcutaneous) immunomodulatory therapies

### Komparator:

- any comparator, including placebo

### Endpunkte:

- The primary outcomes are (1) change in score on a scale measuring investigator-reported clinical signs, such as the Eczema Area and Severity Index (EASI)<sup>9</sup>; (2) change in score on a scale measuring patient-reported overall symptoms, such as the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)<sup>10</sup>; (3) withdrawal from systemic treatment owing to adverse events; and (4) occurrence of serious adverse events. The secondary outcomes are (1) change in score on a scale measuring skin-specific health-related quality of life, such as the Dermatology Life Quality Index (DLQI),<sup>11</sup> and (2) change in score on a scale measuring itch severity.

### Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), the Latin American and Caribbean Health Science Information database (from 1982), and the Global Resource of Eczema Trials database. We searched all databases from inception until October 28, 2019.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- We ultimately included 39 trials with 6360 patients

### Charakteristika der Population:

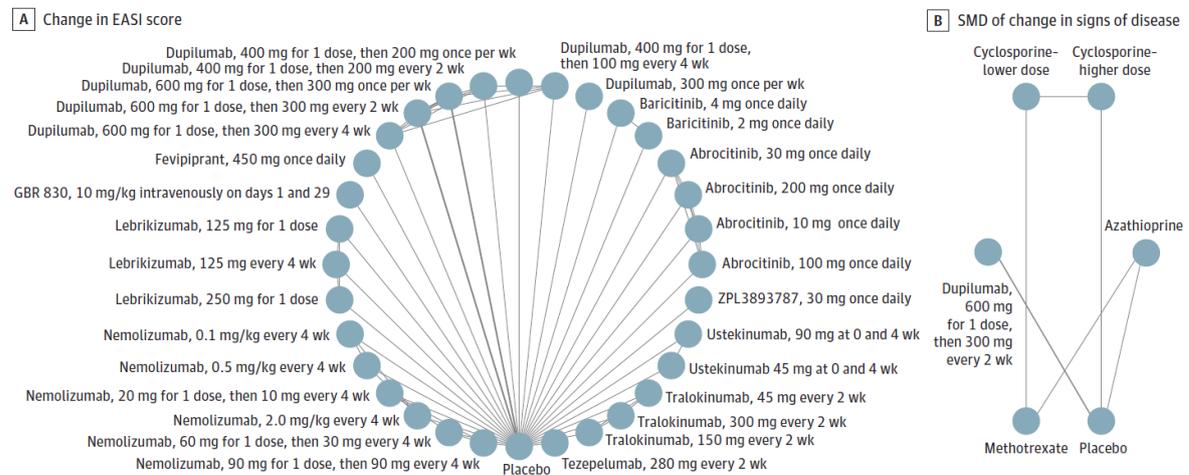
- The included studies evaluated 20 different systemic immunomodulatory therapies and most comparisons were with placebo
- Mean sample size per group was 60 (range, 4-319), the mean proportion of females per trial group was 45%, and the mean or median age in trial groups ranged between 6 and 44 years. Most trials (n = 29) were sponsored by industry.
- Very few studies (n = 6) included outcomes beyond 16 weeks, and network meta-analyses were therefore limited to short-term outcomes

### Qualität der Studien:

- Sixteen studies had at least 1 element at high risk of bias

## Studienergebnisse:

Figure 2. Network Graphs of Studies Included in the Analysis of Atopic Dermatitis Treatment Between 8 and 16 Weeks



- mean change in EASI score
  - Dupilumab 300 mg every 2 weeks (the approved dosage for adults) was superior to placebo (mean difference, 11.3-point reduction; 95%CrI, 9.7-13.1[GRADE assessment: high certainty]). Several investigational medications demonstrated reduction in EASI score compared with placebo, including baricitinib, 2 mg daily (mean difference, 5.6- point reduction; 95%CrI, 0.4-10.9 [GRADE assessment: moderate certainty]) and 4 mg daily (mean difference, 5.2-point reduction; 95% CrI, 0.1-10.4 [GRADE assessment: moderate certainty]), and tralokinumab, 150 mg every 2 weeks (mean difference, 4.3-point reduction; 95% CrI, -0.2 to 8.9 [GRADE assessment: moderate certainty]) and 300mg every 2 weeks (mean difference, 4.9-point reduction; 95% CrI, 0.4-9.3 [GRADE assessment: moderate certainty]).
  - Azathioprine, lower dose cyclosporine, higher-dose cyclosporine, methotrexate, and dupilumab had moderate or large benefits relative to placebo. Higher-dose cyclosporine (SMD,-1.1;95%CrI,-1.7 to-0.5 [low certainty]) and dupilumab (SMD, -0.9; 95% CrI, -1.0 to -0.8 [high certainty]) were similarly effective vs placebo in clearing clinical signs of AD and may be superior to methotrexate (SMD, -0.6; 95% CrI, -1.1 to 0.0 [low certainty]) and azathioprine (SMD, -0.4; 95% CrI, -0.8 to -0.1 [low certainty]). Higher-dose cyclosporine may be associated with improvement in clinical signs compared with azathioprine (SMD, -0.6; 95% CrI, -1.2 to 0.0 [low certainty]) and methotrexate (SMD, -0.5; 95%CrI, -1.1 to 0.0 [low certainty]), with similar improvement to dupilumab (SMD, -0.2; 95%CrI, -0.8 to 0.4 [low certainty]).
- improvements in the POEM score
  - Dupilumab,300mg every 2weeks (mean difference, -7.5; 95% CrI, -8.5 to -6.4 [high certainty]), and investigational drugs abrocitinib, 100mg daily (mean difference, -7.6; 95%CrI, -11.6 to -3.6 [low certainty]) and 200 mg daily (mean difference, -11.3; 95%CrI, -15.0 to -7.5 [low certainty]), and upadacitinib, 15mg daily (mean difference, -7.0; 95%CrI, -11.4 to -2.6 [low certainty]) and 30mg daily (mean difference, -10.7; 95% CrI, -15.1 to -6.3 [low certainty])were associated with clinically relevant improvements in the POEM score compared with placebo
- DLQI score

- Dupilumab, 300 mg every 2 weeks (mean difference, -4.8; 95% CrI, -5.8 to -3.7 [high certainty]), and abrocitinib, 100 mg daily (mean difference, -5.2; 95% CrI, -9.3 to -1.1 [low certainty]) and 200 mg daily (mean difference, -4.9; 95% CrI, -8.8 to -1.0 [low certainty]), were associated with clinically important differences in the DLQI score compared with placebo
- Azathioprine dosed according to thiopurine methyltransferase levels was associated with clinically meaningful improvement in the DLQI score compared with placebo, but this improvement was based on low certainty evidence owing to imprecision (mean difference, -3.4; 95% CrI, -7.1 to 0.2). Comparisons between cyclosporine, dupilumab, methotrexate, and azathioprine in improvement in quality of life on the SMD scale were imprecise
- itch scales
  - In the analysis of SMDs in change in itch scales, cyclosporine, 5 mg/kg daily (SMD, -0.8; 95% CrI, -1.7 to 0.1 [very low certainty]), and dupilumab, 300 mg every 2 weeks (SMD, -0.8; 95% CrI, -1.0 to -0.7 [high certainty]), were associated with improvements in itch relative to placebo. Comparisons between cyclosporine, dupilumab, methotrexate, and azathioprine on the SMD scale for itch were imprecise
- Safety
  - Given low adverse event rates, robust, interpretable relative safety estimates, particularly among medications currently in use, are not possible. Many of the studies reported 0 events for 1 or more treatments, which generates results that cannot be estimated or results with high uncertainty, even in our analyses with more informative priors.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This network meta-analysis is based on 39 RCTs including 6360 patients taking 20 systemic AD medications. In analyses of outcomes in adult patients receiving between 8 and 16 weeks of treatment, dupilumab was efficacious based on high certainty evidence with regards to improving clinical signs, including clinically important differences in EASI scores. Dupilumab and the investigational Janus kinase inhibitors upadacitinib and abrocitinib provided clinically meaningful improvement in POEM scores and dupilumab and abrocitinib were associated with clinically meaningful improvements in the DLQI score compared with placebo.

Our analyses using the SMD scale permitted comparisons of dupilumab with older systemic AD medications, for which no head-to-head trials exist, to our knowledge. Dupilumab and higher-dose cyclosporine appear to have better effectiveness during the first 4 months of therapy in improving clinical signs, itch, and quality of life relative to methotrexate and azathioprine. These analyses are limited by pooling outcome measures such as peak itch and mean itch, which measure the same domain but in different ways, and their inclusion of trials only up to 16 weeks, which may favor medications with more rapid onset of action. Despite these concerns and low certainty according to GRADE, our stratification of the currently available treatments should be useful to stakeholders including patients, clinicians, guideline developers, and health technology assessors.

### **Conclusions**

Cyclosporine and dupilumab may have better short-term effectiveness than methotrexate and azathioprine for treatment of AD in adults. In the absence of well-powered head-to-head trials comparing all possible combinations of active treatments, our study provides the best available comparative effectiveness estimates to inform treatment decisions, guidelines, and health technology assessments. Ongoing and planned RCTs will give more precision to our effect estimates and provide estimates for children and longer-term outcomes.

### *Kommentare zum Review*

Nicht alle untersuchten Arzneimittel sind in Deutschland zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen.

## **Siegels D et al., 2020 [16].**

Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis

### **Fragestellung**

This systematic review analysed and critically appraised the current research evidence on systemic treatments in children, adolescents and adults with moderate-to-severe AD.

### **Methodik**

#### Population:

- children ≤ 12 years, adolescents 13-17 years and/or adults ≥ 18 years with moderate-to-severe AD

#### Intervention:

- Trials that examined one of the following treatments for AD, or a combination thereof, were included: Adalimumab, Apremilast, Azathioprine (AZA), Baricitinib, Brodalumab, Ciclosporin A (CSA), Corticosteroids, Dupilumab, Etanercept, Infliximab, Interferon-gamma (IFN-γ), intravenous immunoglobulins (IVIg), Ixekizumab, Mepolizumab, Methotrexate (MTX), Mycophenolate mofetil/sodium, Omalizumab, Rituximab, Secukinumab, Tofacitinib, Upadacitinib, Ustekinumab

#### Komparator:

- any

#### Endpunkte:

TABLE 2 Outcomes

Primary outcomes		Secondary outcomes	
Efficacy	Safety	Efficacy	Safety
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Physician-assessed clinical signs score (eg mean change in Eczema Area and Severity Index (EASI), EASI75, mean change in SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), Six Area Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD))</li> <li>▪ Patient-reported symptoms score (eg mean change in Patient Oriented Eczema Measure (POEM))</li> <li>▪ Skin or AD-specific health-related quality of life (eg mean change in Dermatology Life Quality Index (DLQI))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Incidence rate of all adverse events (AE)</li> <li>▪ Incidence rate of serious adverse events (SAE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Investigator Global Assessment (IGA)</li> <li>▪ Patient Global Assessment (PGA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Total withdrawal rates</li> <li>▪ Withdrawal due to AE</li> <li>▪ Withdrawal due to treatment failure</li> </ul>

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via OVID), EMBASE (via OVID), Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) and Global Resource of Eczema Trials (GREAT) up to February 2020

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias 2.0 Tool

#### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- In summary, we included 51 articles that reported on 50 RCTs and 6681 patients from evidence-based clinical practice guidelines, systematic reviews and systematic literature search of RCTs
- We identified trial evidence for 13 systemic treatments available and licensed in Europe: one trial (including 185 patients) evaluated apremilast, 83 three trials (totalling 140 patients) evaluated AZA, three trials (including 1 363 patients) evaluated baricitinib, 19 trials (totalling 820 patients) evaluated CSA, three trials (totalling 85 patients) evaluated corticosteroids, 11 trials (totalling 3529 patients) evaluated dupilumab, two trials (totalling 134 patients) evaluated IFN- $\gamma$ , three trials (totalling 64 patients) evaluated IVIG, one trial (including 43 patients) evaluated mepolizumab, three trials (totalling 179 patients) evaluated MTX, three trials (totalling 91 patients) evaluated omalizumab, one trial (totalling 167 patients) evaluated upadacitinib and two trials (totalling 112 patients) evaluated ustekinumab.
- Of the 50 RCTs included, 20 (40%) were placebo-controlled trials, 9 (18%) were trials with active comparator, 13 (26%) were placebo-controlled trials including different treatment doses, two (4%) compared different dosing regimens, one (2%) compared different treatment formulations, two (4%) compared different treatment durations and three (6%) compared different concomitant treatments.

#### Charakteristika der Population:

- According to our age definitions, the included patients were clearly consistent with our definition of children (<12 years) in one (2%) RCT, 30 (60%) trials were conducted in adults ( $\geq 18$  years), one (2%) trial was conducted in adolescents ( $\geq 12$  and < 18 years), and 18 (36%) trials were not clearly consistent with our age definition of children, adolescents and/or adults. In one RCT, “children” with no age definition were reported.

#### Qualität der Studien:

- The overall RoB was rated “high” in 20 (40%) RCTs with “some concerns” in 16 (32%) trials and “low” in 14 (28%) trials. The reporting and/or methodological quality tends to be higher in trials more recently published.

#### Studienergebnisse:

**TABLE 3** Qualitative efficacy overview of included RCTs

Treatment	Total n	Number of RCTs	Effectiveness reported scores	Reference, year	Treatment duration <sup>a</sup>	Age <sup>b</sup>
Apremilast	185	1	Apremilast superior to placebo for: EASI, DLQI <sup>83</sup>	Simpson et al, 2018 <sup>83</sup>	Short-term (12 weeks)	Adults
Azathioprine (AZA)	140	2	AZA superior to placebo for: SASSAD: Meta-Analysis favours AZA <sup>20,28</sup>	Berth-Jones et al, 2002 <sup>20</sup>	Short-term (12 weeks)	Mixed (≥16 years)
			VAS pruritus and VAS sleep disturbance <sup>20,28</sup>	Meggitt et al, 2006 <sup>28</sup>	Short-term (12 weeks)	Mixed (≥16 years)
			DLQI <sup>28</sup>			
			AZA equally effective as MTX for: EASI, SCORAD, Skindex-17 and POEM <sup>33,74</sup>	Schram et al, 2011 <sup>33</sup> Gerbens et al, 2018 <sup>74</sup>	Short-term (12 weeks) Long-term (5 years)	Adults Adults
Baricitinib	1363	3	Baricitinib superior to placebo for: EASI75/EASI90: Meta-Analyses favour baricitinib <sup>76,84</sup>	Guttmann-Yassky et al, 2018 <sup>76</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults
			EASI, SCORAD, DLQI, POEM and NRS pruritus <sup>76,84</sup>	Simpson et al, 2020 <sup>84</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults
Ciclosporin A (CSA)	820	19	CSA superior to placebo for: nonvalidated scores: Meta-Analysis favours CSA <sup>34,36,53</sup>	Wahlgren et al, 1990 <sup>57</sup>	Short-term (10 days)	Adults
			nonvalidated severity scores and VAS pruritus <sup>34,36,53,57</sup>	Sowden et al, 1991 <sup>34</sup>	Short-term (8 weeks)	Mixed (≥17 years)
			VAS sleeplessness <sup>34,53</sup>	Salek et al, 1993 <sup>31</sup>	Short-term (8 weeks)	Mixed (≥17 years)
			EDI and UKSIP <sup>31</sup>	Munro et al, 1994 <sup>53</sup>	Short-term (8 weeks)	Adults
				van Joost et al, 1994 <sup>36</sup>	Short-term (6 weeks)	Mixed (≥17 years)
			CSA equally effective as MTX for: SCORAD <sup>22,75</sup>	El-Khalawany et al, 2013 <sup>22</sup>	Short-term (12 weeks)	Mixed (8-14 years)
			EASI and DLQI <sup>75</sup>	Goujon et al, 2017 <sup>75</sup>	Short- and long-term (12 and 24 weeks)	Adults
			CSA superior to UVAB phototherapy after 8 weeks (for SCORAD) and equally effective after 52 weeks (for SCORAD and EDI) <sup>23</sup>	Granlund et al, 2001 <sup>23</sup>	Short- and long-term (8 and 52 weeks)	Adults
			CSA equally effective as tacrolimus ointment for: SCORAD, nonvalidated pruritus score and nonvalidated sleep score <sup>54</sup>	Pacor et al, 2004 <sup>54</sup>	Short-term (6 weeks)	Mixed (≥13 years)
			CSA superior to IVIG for: SCORAD <sup>45</sup>	Bemania et al, 2005 <sup>46</sup>	Short-term (12 weeks)	Not reported (only "children" reported)
			CSA superior to prednisolone for: SCORAD <sup>22</sup>	Schmitt et al, 2010 <sup>22</sup>	Short-term (12 weeks)	Adults
			CSA superior to ECP for: SCORAD and VAS pruritus <sup>81</sup>	Koppelhus et al, 2014 <sup>81</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults
CSA not superior to EC-MPS (for SCORAD: all patients had 6 pretreatment with CSA) <sup>24</sup>	Haeck et al, 2011 <sup>24</sup>	Short- and long-term (12 and 30 weeks)	Adults			
			CSA compared different treatment dose regimen: nonvalidated disease severity scores equally effective <sup>21,58</sup>	Zonneveld et al, 1999 <sup>58</sup> Czech et al, 2000 <sup>21</sup>	Long-term (52 weeks) Short-term (8 weeks)	Adults Adults
			DLQI, VAS pruritus and VAS sleeplessness equally effective <sup>21</sup>			
			CSA compared different treatment formulations: nonvalidated disease severity scores, pruritus and sleeplessness equally effective <sup>37</sup>	Zurbriggen et al, 1999 <sup>37</sup>	Short-term (8 weeks)	Adults
			CSA compared different treatment durations: SASSAD, VAS pruritus and Quality of life equally effective <sup>25</sup>	Harper et al, 2000 <sup>25</sup>	Short- and long-term (12 and 52 weeks)	Mixed (3-16 years)
			CSA compared with different concomitant treatments: SCORAD equally effective with concomitant glucosamine <sup>82</sup>	Kwon et al, 2013 <sup>82</sup> Jin et al, 2015 <sup>79</sup>	Short-term (2 weeks) Short-term (8 weeks)	Mixed (≥12 years) Mixed (≥7 years)
			SCORAD superior with concomitant glucosamine <sup>79</sup>	Kim et al, 2016 <sup>80</sup>	Long-term (24 weeks)	Mixed (any age allowed)
			EASI equally effective with "topical agents" <sup>80</sup>			
Corticosteroids	85	3	Corticosteroids superior to placebo for: nonvalidated disease severity and symptom scores <sup>27,45</sup>	Hedde et al, 1984 <sup>26</sup> La Rosa et al, 1995 <sup>45</sup>	Short-term (12 weeks) Short-term (2 weeks)	Mixed (3-14 years) Children
			Corticosteroids not superior to prednisolone for: SCORAD <sup>22</sup>	Schmitt et al, 2010 <sup>32</sup>	Short-term (6 weeks)	Adults
Dupilumab	3529	11	Dupilumab superior to placebo for: EASI75/EASI/SCORAD/NRS pruritus/GISS/POEM/ DLQI: Meta-Analyses favour dupilumab <sup>19,35,47,56,73,86</sup>	Beck et al, 2014 <sup>19</sup>	Short-term (4 and 12 weeks)	Adults
			EASI <sup>19,35,47,56,71,73,78,85,86,86</sup>	Thaci et al, 2016 <sup>35</sup> Simpson et al, 2016 <sup>56</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults
			SCORAD <sup>35,47,56,73,78,85</sup>	Simpson et al, 2016 <sup>56</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults
			POEM <sup>35,47,56,71,73,78,85</sup>	Simpson et al, 2016 <sup>56</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults
			NRS pruritus <sup>19,35,47,56,71,73,78,85</sup>	Blauvelt et al, 2017 <sup>47</sup>	Short- and long-term (16 and 52 weeks)	Adults
			DLQI <sup>35,47,56,73</sup>			
			cDLQI <sup>85</sup>	Bruin-Weller et al, 2017 <sup>73</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults
			QoLIAD <sup>87</sup>	Blauvelt et al, 2018 <sup>71</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults
			IGA <sup>19</sup>	Tsianikas et al, 2018 <sup>87</sup>	Short-term (12 weeks)	Adults
			GISS <sup>47,56,73,78</sup>	Guttmann-Yassky et al, 2019 <sup>78</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults
				Simpson et al, 2020 <sup>85</sup> Worm et al, 2019 <sup>88</sup>	Short-term (16 weeks) Long-term (36 weeks)	Adolescents Adults

Interferon-gamma (IFN-γ)	134	2	IFN-γ superior to placebo for: nonvalidated clinical severity scores <sup>50,90</sup>	Hanifin et al, 1993 <sup>48</sup> Jang et al, 2000 <sup>90</sup>	Short-term (12 weeks) Short-term (12 weeks)	Mixed (≥2 years) Mixed (≥15 years)
Intravenous immunoglobulins (IVIg)	64	3	IVIg superior to placebo for: SCORAD <sup>51</sup>	Jee et al, 2011 <sup>51</sup>	Short-term (12 weeks)	Mixed (children ≥ 2 years reported)
			IVIg not superior to CSA for: SCORAD <sup>45</sup>	Bermanian et al, 2005 <sup>46</sup>	Short-term (12 weeks)	Not reported (only "children" reported)
			IVIg compared different treatment durations: no effectiveness for both treatment durations for SCORAD <sup>30</sup>	Paul et al, 2002 <sup>30</sup>	Short-term (60 days)	Adults
Mepolizumab	43	1	Mepolizumab not superior to placebo for: SCORAD and VAS pruritus <sup>29</sup>	Oldoff et al, 2005 <sup>29</sup>	Short-term (2 weeks)	Adults
Methotrexate (MTX)	179	3	MTX equally effective as AZA for: EASI, SCORAD, Skindex-17, POEM, IGA and PGA <sup>33,74</sup>	Schram et al, 2011 <sup>33</sup> Gerbens et al, 2018 <sup>74</sup>	Short-term (12 weeks) Long-term (5 years)	Adults Adults
			MTX equally effective as CSA for: SCORAD <sup>22,75</sup> EASI and DLQI <sup>75</sup>	El-Khalawany et al, 2013 <sup>22</sup> Goujon et al, 2017 <sup>75</sup>	Short-term (12 weeks) Short- and long-term (12 and 24 weeks)	Mixed (8-14 years) Adults
Omalizumab	91	3	Omalizumab superior to placebo for: SCORAD, EASI and (c)DLQI <sup>72</sup>	Chan et al, 2020 <sup>72</sup>	Long-term (24 weeks)	Mixed (4-19 years)
			Omalizumab not superior to placebo for: SCORAD <sup>49</sup> EASI and IGA <sup>27</sup>	Iyengar et al, 2013 <sup>49</sup> Heil et al, 2010 <sup>27</sup>	Long-term (24 weeks) Short-term (16 weeks)	Mixed (4-22 years) Mixed (≥12 years)
Upadacitinib	167	1	Upadacitinib superior to placebo for: EASI, SCORAD and NRS pruritus <sup>77</sup>	Guttmann-Yassky et al, 2019 <sup>77</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults
Ustekinumab	112	2	Ustekinumab not superior to placebo for: SCORAD <sup>52</sup> EASI <sup>55</sup> DLQI <sup>52,55</sup> ADIS <sup>55</sup>	Khattry et al, 2017 <sup>52</sup> Saeki et al, 2017 <sup>55</sup>	Short-term (16 weeks) Short- and long-term (12 and 24 weeks)	Adults Adults

Abbreviations: (c)DLQI, (Children's) Dermatology Life Quality Index; ADIS, Atopic Dermatitis Itch Scale; AZA, azathioprine; CSA, ciclosporin A; EASI, Eczema Area and Severity Index; EC-MPS, entericcoated mycophenolate sodium; ECP, extracorporeal photopheresis; EDI, Eczema Disability Index; GISS, Global Individual Sign Score; IFN-γ, interferon-gamma; IGA, Investigator Global Assessment; IVIG, intravenous immunoglobulins; MTX, methotrexate; PGA, Patient Global Assessment; POEM, Patient Oriented Eczema Measure; QoLIAD, Quality of Life Index for Atopic Dermatitis; RCT, randomized controlled trial; SASSAD, Six Area Six Sign Atopic Dermatitis; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; UKSIP, United Kingdom Sickness Impact Profile; UVAB, ultraviolet A/B rays; VAS, visual analogue scale.

<sup>a</sup> According to the methods section, short-term is defined as ≤ 16 weeks and long-term as > 16 weeks.

<sup>b</sup> Age categorized as children (age < 12 years), adolescents (age 13-17 years), adults (≥18 years), mixed ages and not reported.

TABLE 4 Qualitative safety overview of included RCTs

Treatment	Total n	Number of RCTs	Reported safety	Reference, year	Safety assessment timepoint <sup>a</sup>	Age <sup>b</sup>
Apremilast	185	1	Cumulative incidence rate of AEs: 70% for apremilast 40mg twice daily, 62% for apremilast 20mg twice daily, 47% for placebo <sup>83</sup> Cumulative incidence rate of SAEs: 5% for apremilast 40mg twice daily, 2% for apremilast 20mg twice daily, 0% for placebo <sup>83</sup> Most common AEs for apremilast: diarrhoea, nausea, headache, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, abdominal discomfort, dyspepsia <sup>83</sup> Most common SAEs for apremilast: cellulitis led to discontinuation of 40mg group (41) <sup>83</sup>	Simpson et al, 2018 <sup>83</sup>	Long-term (24 weeks)	Adults
Azathioprine (AZA)	140	3	Cumulative incidence rate of AEs: 50%-100% for AZA, 11%-100% for comparator <sup>20,28,33</sup>	Berth-Jones et al, 2002 <sup>20</sup>	Long-term (24 weeks)	Mixed (≥16 years)
			Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-10% for AZA, 0% for comparator <sup>28,33</sup>	Meggitt et al, 2006 <sup>28</sup> Schram et al, 2011 <sup>33</sup>	Short-term (12 weeks) Long-term (24 weeks)	Mixed (≥16 years) Adults
			Most common AEs for AZA: myelosuppression, hepatotoxicity, diarrhoea, infections/infestations, gastrointestinal adverse events/nausea/abdominal pain/diarrhoea, headache <sup>20,28,33,74</sup> Most common SAEs for AZA: AZA hypersensitivity, abnormal transaminases, severe nausea <sup>20,28,33,74</sup>	Gerbens et al, 2018 <sup>74</sup>	Long-term (5 years)	Adults
Baricitinib	1363	3	Cumulative incidence rate of AEs: 54%-71% for baricitinib 4 mg/day, 46%-58% for baricitinib 2 mg/day, 49%-56% for placebo <sup>76,84</sup> Cumulative incidence rate of SAEs: 1%-3% for baricitinib 4 mg/day, 0%-2% for baricitinib 2 mg/day, 0%-4% for placebo <sup>76,84</sup> Most common AEs for baricitinib: acne, nasopharyngitis, upper respiratory tract inflammation, elevated blood creatine phosphokinase levels and headache <sup>76,84</sup> Most common SAEs for baricitinib: benign polyp <sup>76,84</sup>	Guttmann-Yassky et al, 2018 <sup>76</sup> Simpson et al, 2020 <sup>84</sup>	Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks)	Adults Adults



Ciclosporin A (CSA)	820	19	<p>Cumulative incidence rate of AEs: range between 0%-100% for CSA and comparison groups<sup>21,23,25,31,34,36,46,54,57,58,75,79-82</sup></p> <p>Cumulative incidence rate of SAEs: range between 0%-13% for CSA and comparison groups<sup>21,23,24,31,32,34,36,46,54,57,58,75,79-82</sup></p> <p>Most common AEs for CSA: hypertension, nephrotoxicity, gastrointestinal symptoms, headache, hypertrichosis, upper respiratory tract infection, infections, fatigue, paraesthesia<sup>21,23-25,31,32,34,36,46,54,57,58,75,79-82</sup></p> <p>Most common SAEs for CSA: severe headache, paraesthesia, abdominal pain, hypertension, nausea, upper respiratory tract infection<sup>21,23-25,31,32,34,36,46,54,57,58,75,79-82</sup></p>	<p>Wahlgren et al, 1990<sup>57</sup></p> <p>Sowden et al, 1991<sup>24</sup></p> <p>Salek et al, 1993<sup>31</sup></p> <p>Munro et al, 1994<sup>53</sup></p> <p>van Joost et al, 1994<sup>36</sup></p> <p>El-Khalawany et al, 2013<sup>22</sup></p> <p>Goujon et al, 2017<sup>75</sup></p> <p>Granlund et al, 2001<sup>23</sup></p> <p>Pacor et al, 2004<sup>54</sup></p> <p>Bemanian et al, 2005<sup>46</sup></p> <p>Schmitt et al, 2010<sup>32</sup></p> <p>Koppelhus et al, 2014<sup>81</sup></p> <p>Haeck et al, 2011<sup>24</sup></p> <p>Zonneveld et al, 1999<sup>58</sup></p> <p>Czech et al, 2000<sup>21</sup></p> <p>Zurbriggen et al, 1999<sup>37</sup></p> <p>Harper et al, 2000<sup>25</sup></p> <p>Kwon et al, 2013<sup>82</sup></p> <p>Jin et al, 2015<sup>79</sup></p> <p>Kim et al, 2016<sup>80</sup></p>	<p>Short-term (6 weeks)</p> <p>Short-term (16 weeks)</p> <p>Short-term (16 weeks)</p> <p>Short-term (16 weeks)</p> <p>Short-term (6 weeks)</p> <p>Short-term (12 weeks)</p> <p>Long-term (24 weeks)</p> <p>Long-term (52 weeks)</p> <p>Short-term (6 weeks)</p> <p>Short-term (12 weeks)</p> <p>Long-term (18 weeks)</p> <p>Short-term (16 weeks)</p> <p>Long-term (30 weeks)</p> <p>Long-term (52 weeks)</p> <p>Short-term (12 weeks)</p> <p>Short-term (16 weeks)</p> <p>Long-term (52 weeks)</p> <p>Long-term (26 weeks)</p> <p>Short-term (8 weeks)</p> <p>Long-term (36 weeks)</p>	<p>Adults</p> <p>Mixed (≥17 years)</p> <p>Mixed (≥17 years)</p> <p>Adults</p> <p>Mixed (≥17 years)</p> <p>Mixed (8-14 years)</p> <p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Mixed (≥13 years)</p> <p>Not reported (only "children" reported)</p> <p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Mixed (3-16 years)</p> <p>Mixed (≥12 years)</p> <p>Mixed (≥7 years)</p> <p>Mixed (any age allowed)</p>
Corticosteroids	85	3	<p>Cumulative incidence rate of AEs: no AEs reported for corticosteroids and comparison groups<sup>26,32,45</sup></p> <p>Cumulative incidence rate of SAEs: SAEs occurred in one trial (10% for prednisolone, 0% for comparator CSA)<sup>32</sup></p> <p>Most common AEs for corticosteroids: not AEs reported<sup>26,32,45</sup></p> <p>Most common SAEs for corticosteroids: SAEs occurred in one trial (exacerbation of AD with hospitalization)<sup>32</sup></p>	<p>Heddele et al, 1984<sup>26</sup></p> <p>La Rosa et al, 1995<sup>45</sup></p> <p>Schmitt et al, 2010<sup>32</sup></p>	<p>Short-term (12 weeks)</p> <p>Short-term (5 weeks)</p> <p>Long-term (18 weeks)</p>	<p>Mixed (3-14 years)</p> <p>Children</p> <p>Adults</p>
Dupilumab	3529	11	<p>Cumulative incidence rate of AEs: 56%-92% for dupilumab, 62%-88% for placebo<sup>19,25,47,56,71,73,78,85</sup></p> <p>Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-8% for dupilumab, 0%-13% for placebo<sup>19,35,47,56,71,73,78,85</sup></p> <p>Most common AEs for dupilumab: conjunctivitis, (peri-)ocular clinical signs, nasopharyngitis, herpes virus infection, upper respiratory tract infection<sup>19,35,47,56,71,73,78,85</sup></p> <p>Most common SAEs for dupilumab: respiratory disorder, Severe conjunctivitis<sup>19,35,47,56,71,73,78,85</sup></p>	<p>Beck et al, 2014<sup>49</sup></p> <p>Thaci et al, 2016<sup>35</sup></p> <p>Simpson et al, 2016<sup>56</sup></p> <p>Simpson et al, 2016<sup>86</sup></p> <p>Blauvelt et al, 2017<sup>47</sup></p> <p>Bruin-Weller et al, 2017<sup>73</sup></p> <p>Blauvelt et al, 2018<sup>71</sup></p> <p>Tsianikas et al, 2018<sup>87</sup></p> <p>Guttman-Yassky et al, 2019<sup>78</sup></p> <p>Simpson et al, 2020<sup>85</sup></p> <p>Worm et al, 2019<sup>88</sup></p>	<p>Short-term (4 and 12 weeks)</p> <p>Long-term (32 weeks)</p> <p>Short-term (16 weeks)</p> <p>Long-term (52 weeks)</p> <p>Short-term (16 weeks)</p> <p>Long-term (32 weeks)</p> <p>-</p> <p>Long-term (32 weeks)</p> <p>Short-term (16 weeks)</p> <p>Long-term (36 weeks)</p>	<p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Adults</p> <p>Adolescents</p> <p>Adults</p>
Interferon-gamma (IFN-γ)	134	2	<p>Cumulative incidence rate of AEs: not reported<sup>48,50</sup></p> <p>Cumulative incidence rate of SAEs: not reported<sup>48,50</sup></p> <p>Most common AEs for IFN-γ: headache, myalgia, chill, constitutional symptoms, disease flare, granulocytopenia, fever, LDH elevation<sup>48,50</sup></p> <p>Most common SAEs for IFN-γ: disease flare, hepatic transaminase elevation<sup>48,50</sup></p>	<p>Hanifin et al, 1993<sup>48</sup></p> <p>Jang et al, 2000<sup>50</sup></p>	<p>Short-term (12 weeks)</p> <p>Short-term (12 weeks)</p>	<p>Mixed (≥2 years)</p> <p>Mixed (≥15 years)</p>
Intravenous immunoglobulins (IVIg)	64	3	<p>Cumulative incidence rate of AEs: 17 and 33% for IVIG, 0 and 25% for comparators<sup>46,51</sup></p> <p>Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for IVIG, 0% for comparator<sup>30,46</sup></p> <p>Most common AEs for IVIG: fever, chill, headache, nausea, vomiting<sup>30,46,51</sup></p> <p>Most common SAEs for IVIG: severe headache, nausea, vomiting<sup>30,46,51</sup></p>	<p>Jee et al, 2011<sup>51</sup></p> <p>Bemanian et al, 2005<sup>46</sup></p> <p>Paul et al, 2002<sup>30</sup></p>	<p>Long-term (36 weeks)</p> <p>Short-term (12 weeks)</p> <p>Short-term (90 days)</p>	<p>Mixed (children ≥ 2 years reported)</p> <p>Not reported (only "children" reported)</p> <p>Adults</p>
Mepolizumab	43	1	<p>Cumulative incidence rate of AEs: not reported<sup>29</sup></p> <p>Cumulative incidence rate of SAEs: not reported<sup>29</sup></p> <p>Most common AEs for Mepolizumab: 'mild side effects'<sup>29</sup></p> <p>Most common SAEs for Mepolizumab: no SAEs reported<sup>29</sup></p>	<p>Oldoff et al, 2005<sup>29</sup></p>	<p>Short-term (4 weeks)</p>	<p>Adults</p>



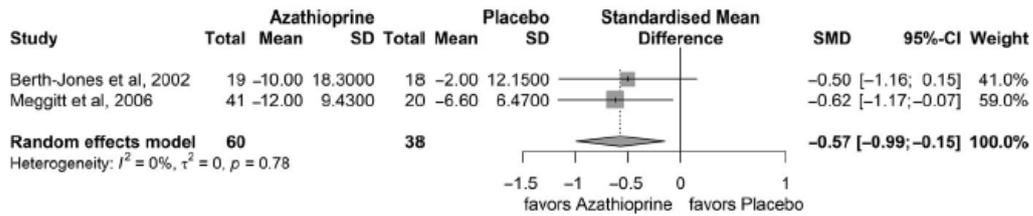
Methotrexate (MTX)	179	3	Cumulative incidence rate of AEs: 82 and 100% for MTX, 79 and 100% for comparators <sup>33,75</sup> Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for MTX, 0%-2% for comparators <sup>33,75</sup> Most common AEs for MTX: elevation of liver enzymes, gastrointestinal issues, infections, neuromuscular disorders, lymphocytopenia <sup>33,75</sup> Most common SAEs for MTX: no SAEs reported <sup>22,33,74,75</sup>	Schram et al, 2011 <sup>33</sup> Gerbens et al, 2018 <sup>74</sup> El-Khalawany et al, 2013 <sup>22</sup> Goujon et al, 2017 <sup>75</sup>	Long-term (24 weeks) Long-term (5 years) Short-term (12 weeks) Long-term (24 weeks)	Adults Adults Mixed (8-14 years) Adults
Omalizumab	91	3	Cumulative incidence rate of AEs: 77%-94% for omalizumab, 57%-100% for placebo <sup>27,72</sup> Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-19% for omalizumab, 0%-19% for placebo <sup>27,49,72</sup> Most common AEs for omalizumab: vertigo, headache, nausea, abdominal pain, allergic reactions, aggravated eczema <sup>27,49,72</sup> Most common SAEs for omalizumab: anaphylaxis (one patient with history of idiopathic anaphylaxis) <sup>72</sup>	Chan et al, 2020 <sup>72</sup> Iyengar et al, 2013 <sup>49</sup> Heil et al, 2010 <sup>27</sup>	Long-term (24 weeks) Long-term (24 weeks) Short-term (16 weeks)	Mixed (4-19 years) Mixed (4-22 years) Mixed (≥12 years)
Upadacitinib	167	1	Cumulative incidence rate of AEs: 61% for placebo <sup>77</sup> Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-5% for upadacitinib, 2% for placebo <sup>77</sup> Most common AEs for upadacitinib: upper respiratory tract infection, acne, AD worsening <sup>77</sup> Most common SAEs for upadacitinib: atrial fibrillation (multimorbid patient), pericoronitis (patient with history of tooth infections), exacerbation of AD in context with contact dermatitis (one patient), appendicitis (one patient) <sup>77</sup>	Guttman-Yassky et al, 2019 <sup>77</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults
Ustekinumab	112	2	Cumulative incidence rate of AEs: 12%-75% for ustekinumab, 30%-74% for placebo <sup>52,55</sup> Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for ustekinumab, 0% for placebo <sup>52,55</sup> Most common AEs for ustekinumab: nasopharyngitis, contact dermatitis, worsening of skin infection (eczema herpeticatum) <sup>52,55</sup> Most common SAEs for ustekinumab: no SAEs occurred <sup>52,55</sup>	Khattari et al, 2017 <sup>52</sup> Saeki et al, 2017 <sup>55</sup>	Long-term (24 weeks) Long-term (24 weeks)	Adults Adults

Abbreviations: AE, adverse event(s); AZA, azathioprine; CSA, ciclosporin A; IFN- $\gamma$ , interferon-gamma; MTX, methotrexate; RCT, randomized controlled trial; SAE, severe adverse event(s).

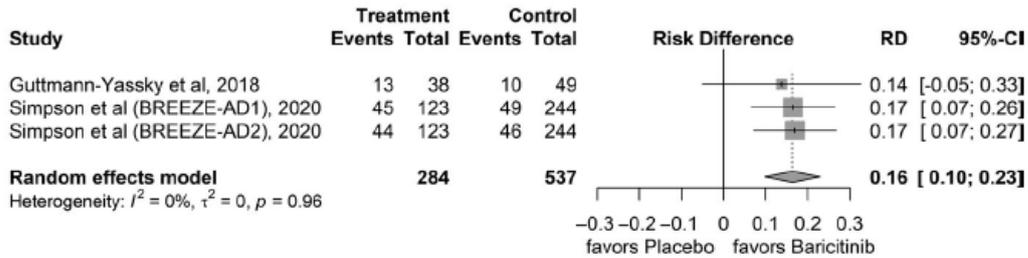
<sup>a</sup> According to the methods section, short-term is defined as  $\leq$  16 weeks and long-term as  $>$  16 weeks.

<sup>b</sup> Age categorized as children (age  $<$  12 years), adolescents (age 13-17 years), adults ( $\geq$ 18 years), mixed ages and not reported.

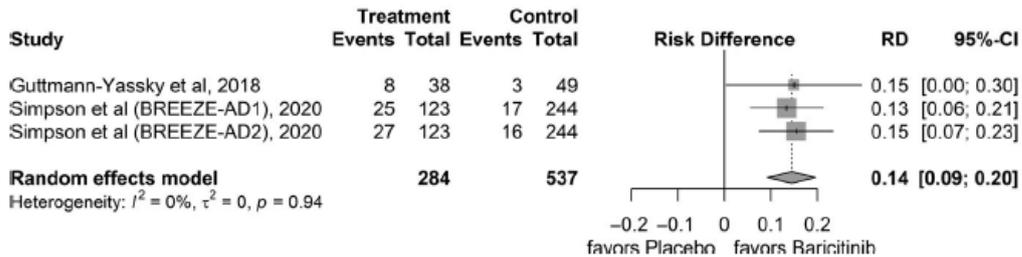
### SASSAD Azathioprine at 12 weeks



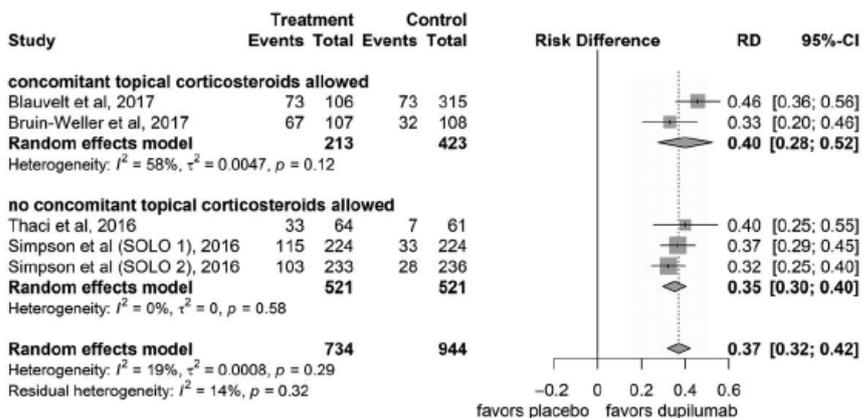
### EASI-75 Baricitinib 4 mg every day (topical corticosteroids allowed)



### EASI-90 Baricitinib 4 mg every day (topical corticosteroids allowed)

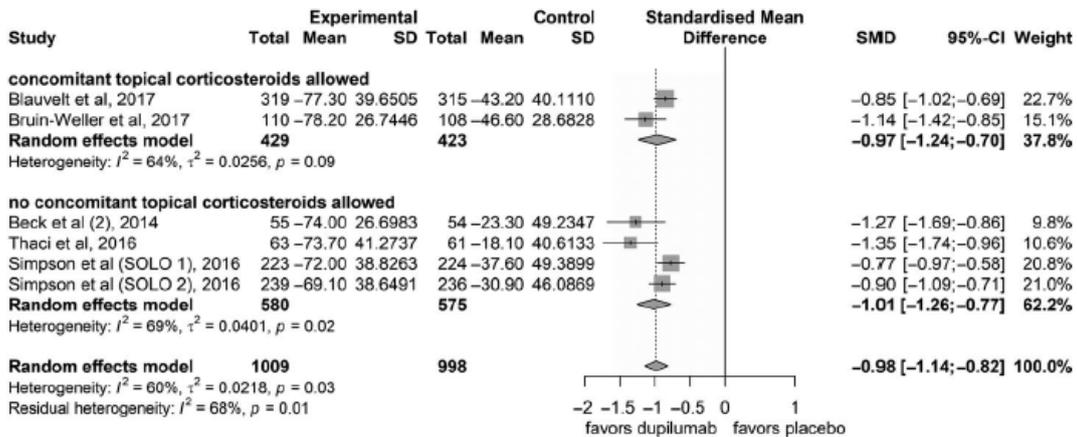


### EASI-75 response

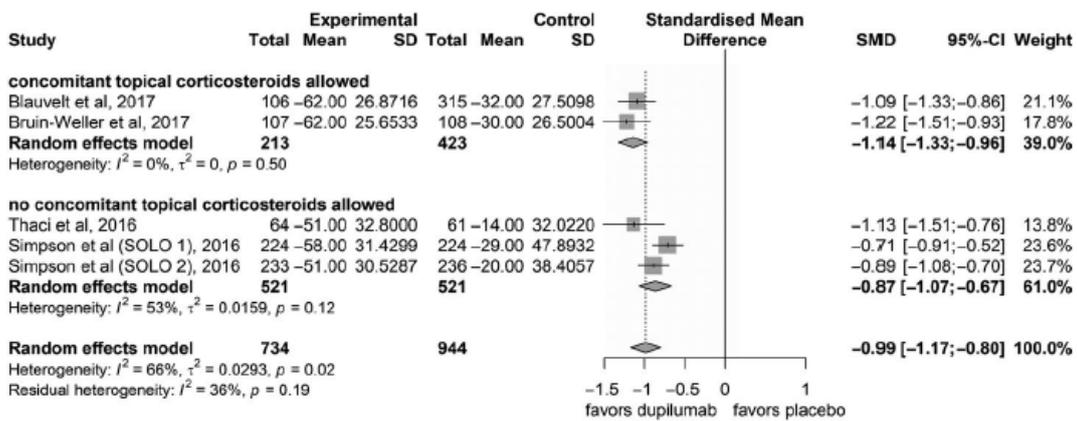




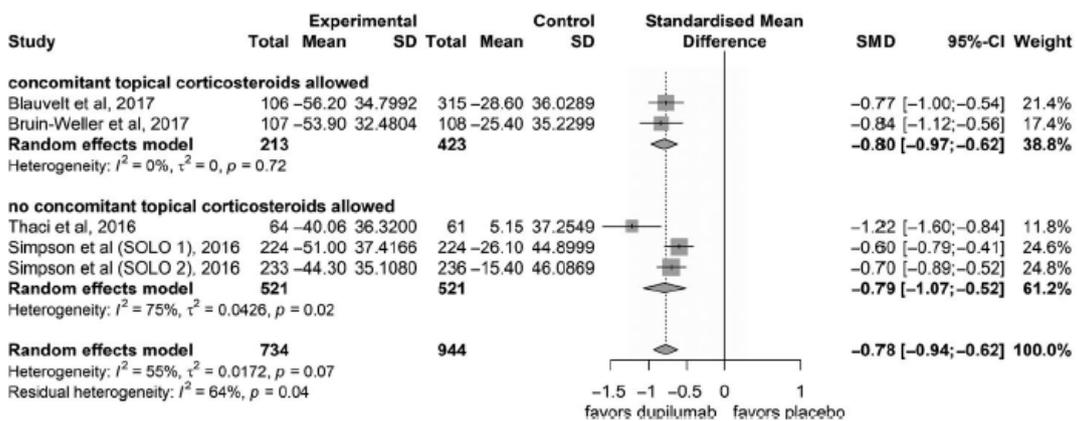
### EASI dupilumab 300 mg two every weeks



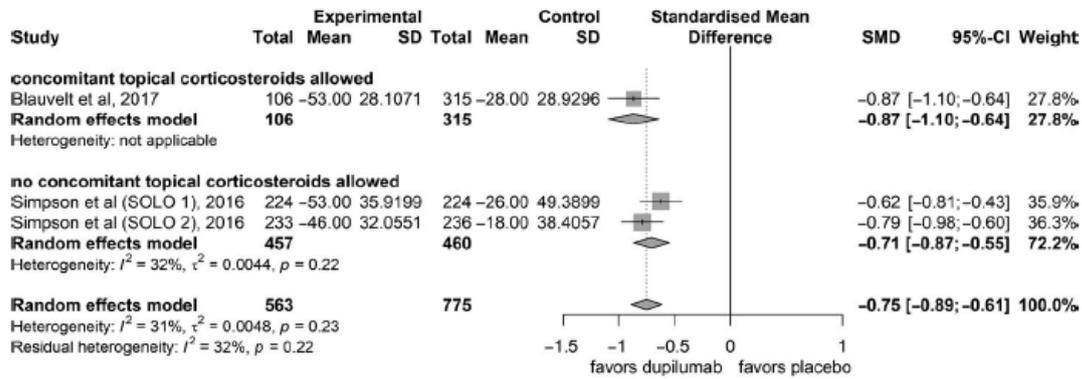
### SCORAD mean change



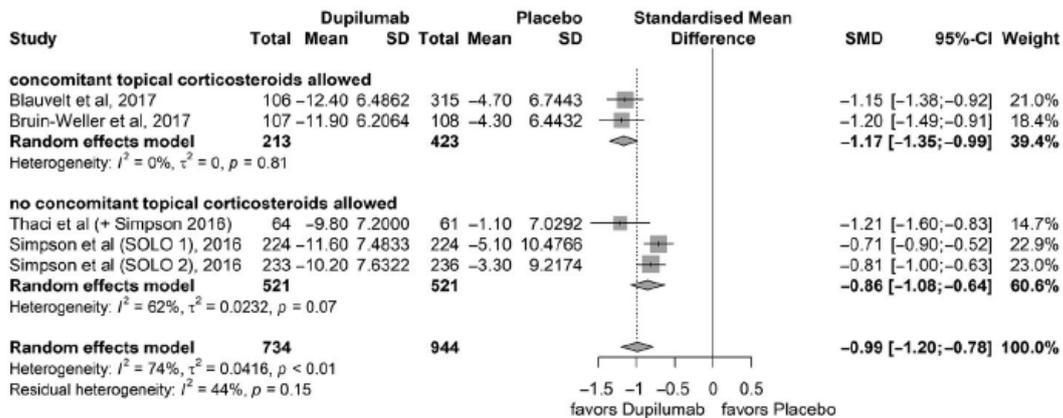
### NRS pruritus mean change



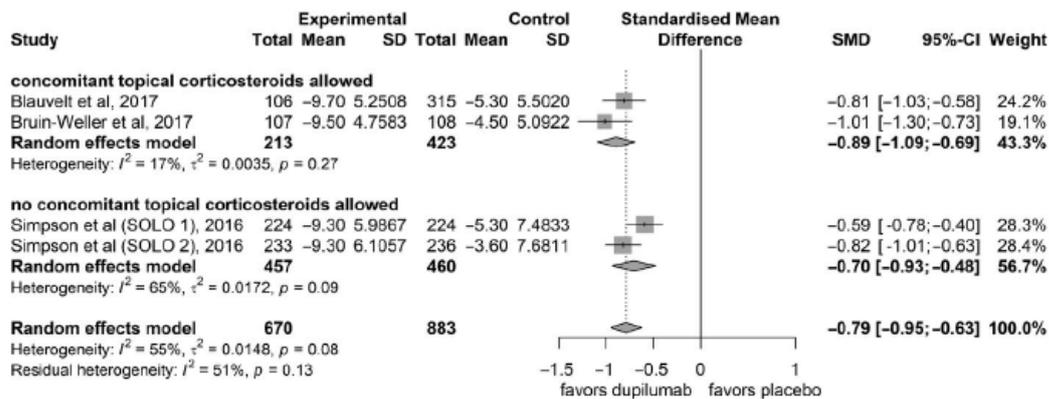
### GISS mean change



### POEM mean change



### DLQI mean change



### Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review has identified, critically appraised and summarized 51 publications, including 50 RCTs referring to 13 different systemic treatments for moderate-to-severe AD. The most robust, replicated high-quality trial evidence, was identified for dupilumab (up to one year in adults). Furthermore, robust trial evidence was revealed for AZA, baricitinib and CSA. Only for these four treatments, meta-analyses could be calculated. However, there are limitations for AZA, baricitinib and CSA compared to dupilumab due to lower trial quality, less number of included trials and/or patients. In total, 37 of the included publications are concerned with these treatments. Importantly, the majority of all trial patients were included in the dupilumab trials (dupilumab n = 3529; total n = 6681). Although the first impression may be that 50 trials on 13 interventions form a robust evidence base, we have to conclude that except for dupilumab vs. placebo in adults, a lot of uncertainty still exists regarding the safety and efficacy and safety of all other interventions for patients with moderate-to-severe AD. The main reasons for this are significant limitations in trial design, outcome choice and reporting of trials leading to a situation in which many trials have a high risk of bias, and in which trials cannot be compared. Therefore, evidence-based clinical decision making for patients with moderate-to-severe AD remains, for now, a significant challenge for the EAACI guideline on systemic therapy in atopic dermatitis (in preparation). Given the extensive ongoing clinical trial activity in AD, this space will change rapidly. AD currently has high scientific reference, as new papers are continuously published, such as the systematic review with a network meta-analysis on systemic immunomodulatory therapy of Drucker et al.

## **CONCLUSIONS**

This systematic review will be part of the first evidence-based guideline on systemic therapy for AD in Europe, which is intended to provide recommendations based on higher standards than previous published guidelines for AD.<sup>38,39,41-43</sup>

Many treatments evaluated in this systematic review are well established in practice (AZA, CSA, corticosteroids, dupilumab, MTX), but there remains uncertainty regarding first- and second- line therapy. Robust trial evidence was elaborated for AZA, baricitinib, CSA and dupilumab. However, there remains uncertainty for AZA, baricitinib and CSA as a consequence of lower trial quality, less number of included patients and/or trials in the meta-analyses, compared to dupilumab. Furthermore, more biologics and small molecules for AD such as JAK inhibitors, which include baricitinib and upadacitinib, fulfilled the inclusion criteria of this systematic review. These biologics are already approved for other indications in Europe (there are two licensed and available) and will most likely be approved also for AD in the near future. The treatment spectrum will continuously expand; recommendations for treatment will have even greater relevance. In this regard, a timely update will be planned as soon as new developments will be available. EAACI's forthcoming atopic dermatitis guidelines will combine the findings from this systematic review with expert opinion and other evidence to suggest practical implications for health professionals and patients according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

### 3.3 Leitlinien

---

#### **Agache I et al. 2021 [2].**

*The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*

EAACI Biologicals Guidelines – dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis.

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

- “The current EAACI guideline for the use of dupilumab in AD is focussed only on treatment with dupilumab for AD. It does not address any topics related to AD diagnosis, concurrent treatment or monitoring adherence.”
- “The EAACI Guideline for the use of dupilumab in AD is not intended to impose a standard of care. Instead, it provides the framework for rational decisions for the use of dupilumab in AD by HCPs, patients, third-party payers, institutional review committees and other stakeholders.”

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft nicht zu (Darlegung von Interessenskonflikten erwähnt, Daten sind allerdings nicht verfügbar)
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Kein Datum benannt, aktuellste Quelle aus dem Jahr 2020

##### LoE/ GoR

- A strong recommendation was made in favour of an intervention when the GDG was certain that the desirable consequences outweighed the undesirable consequences.
- A conditional recommendation was provided if there were reasons for uncertainty on the benefit-risk profile, especially for low or very low quality of evidence. The underlying values and preferences played a key role in formulating recommendations.
- As the key target audience of this EAACI Guideline are HCPs and the patients they treat, the perspective chosen when formulating recommendations was mainly that of the HCPs and of the patient, although the health systems perspective was also evaluated, as per WHO recommendations for guidelines development.<sup>62</sup> Recommendations are formulated separate by outcome.
- The recommendations formulated in this guideline should be used following the GRADE interpretation
- Where no evidence was available the GDG formulated expert-based recommendations.

### Sonstige methodische Hinweise

- For the purpose of the SR<sup>49</sup> that informed the recommendations, the AD population was defined as patients (≥12 years or older) with confirmed diagnosis of moderate-to-severe AD. Moderate-to-severe disease was defined as an Investigator's Global Assessment (IGA) score of three or higher at baseline or an Eczema Area and Severity Index (EASI) score of 12 or higher at baseline.
- For the recommendations, the population was defined as in the clinical trials that informed the regulatory approval.

### Empfehlungen

Box 1 Recommendation for dupilumab treatment in adults and in the paediatric population 12-17 years old with uncontrolled atopic dermatitis		
1. Dupilumab is recommended in adults and in the paediatric population 12-17 years old with atopic dermatitis to:	Reduce disease activity as reflected by SCORAD, EASI, IGA	Strong recommendation
	Reduce rescue** and background*** medication	Strong recommendation
	Improve quality of life	Strong recommendation
2. Dupilumab has demonstrated a good safety profile however drug-related AEs should be periodically monitored		Conditional recommendation

\*population: moderate-to-severe AD not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable  
 \*\*Rescue refers to 'on demand'  
 \*\*\*Background medication includes systemic and topical treatment

Accumulating experience with dupilumab treatment for AD confirmed its effectiveness and safety, by reducing AD severity, reliever and background medication, and improving QoL, both in the paediatric population 12–17 years old and in adults.<sup>68-77</sup>

Box 3 Recommendation for dupilumab in adults and 12-17 years old patients with both AD associated with other T2 allergic diseases or other co-morbidities	
Dupilumab may be of particular benefit in adults and 12-17 years old patients with both AD associated with other T2 diseases (asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, eosinophilic esophagitis)	Conditional recommendation, expert opinion based

The GDG evaluated the evidence for dupilumab efficacy in AD associated with other T2 diseases or other co-morbidities not included in the SR (Table S2) and formulated a conditional recommendation, expert opinion based on the efficacy of dupilumab in patients with AD and other T2 co-morbidities (Box 3). Emerging evidence on the associations between AD and alopecia areata,<sup>79-81</sup> may also need to be considered, when considering treatments for patients with both

#### Referenzen:

49. Agache I, Song Y, Posso M, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy*. 2021;76:45-58. <https://doi.org/10.1111/all.14510>

68. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016;387(10013):40-52.

69. Thaçi D, L Simpson E, Deleuran M, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci*. 2019;94:266-275.
70. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-2348.
71. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10086):2287-2303.
72. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo- controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083-1101.
73. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *AMA Dermatol*. 2019;156(1):44-56.
74. Blauvelt A, Rosmarin D, Bieber T, et al. Improvement of atopic dermatitis with dupilumab occurs equally well across different anatomical regions: data from phase III clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):196-197.
75. Alexis AF, Rendon M, Silverberg JI, et al. Efficacy of Dupilumab in Different Racial Subgroups of Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Three Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(8):804-813.
76. Worm M, Simpson EL, Thaci D, et al. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2019;156(2):131-143.
77. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol* 2020.
79. Glickman JW, Dubin C, Renert-Yuval Y, et al. Cross-sectional study of blood biomarkers of patients with moderate to severe alopecia areata reveals systemic immune and cardiovascular biomarker dysregulation [published online ahead of print, 2020 May 4]. *J Am Acad Dermatol*. 2020;S0190-9622(20)30759-3.
80. Kridin K, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E, Cohen AD. Alopecia Areata Is Associated with Atopic Diathesis: Results from a Population-Based Study of 51,561 Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1323-1328.
81. Drucker AM, Thompson JM, Li WQ, et al. Incident alopecia areata and vitiligo in adult women with atopic dermatitis: Nurses' Health Study 2. *Allergy* 2017;72(5):831-834.

---

## **Berth-Jones J et al., 2019 [4].**

### *British Association of Dermatologists*

British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

„[...] to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the safe and effective use of oral ciclosporin in the field of dermatology. The document aims to

- Offer an appraisal of all relevant literature since 1970 focusing on any key developments
- Address important, practical clinical questions relating to the primary guideline objective
- Provide guideline recommendations with some health economic implications, where appropriate
- Discuss potential developments and future directions“.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Leitlinie einer dermatologischen Fachgesellschaft, dadurch kein repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; Umgang mit dargelegten Interessenkonflikten jedoch unklar;
- Systematische Suche dargelegt, systematische Auswahl und Bewertung erwähnt, aber keine Details beschrieben;
- Keine Beschreibung von Konsensusprozessen; externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Leitlinie wurde vor Veröffentlichung durch die folgenden Fachgesellschaften begutachtet:
- British Dermatological Nursing Group, Primary Care Dermatological Society, Psoriasis and Psoriatic Arthritis Alliance, Psoriasis Association, Becet's Syndrome Society and National Eczema Society
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and Embase databases from January 1970 to February 2018
- Ohne Datum: Royal College of Physicians guidelines database, CINAHL and the Cochrane Library

### LoE/ GoR

Levels of evidence

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias <sup>a</sup>
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal <sup>a</sup>
3	Nonanalytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

RCT, randomized controlled trial. <sup>a</sup>Studies with a level of evidence ' - ' should not be used as a basis for making a recommendation.

Strength of recommendation

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Evidence drawn from a NICE technology appraisal A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

RCT, randomized controlled trial; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

## Empfehlungen

### Severe atopic dermatitis

Ciclosporin is a highly effective treatment for severe AD (level of evidence 1+; strength of recommendation A).

- A systematic review confirmed that 11 studies on the use of ciclosporin in AD consistently demonstrated efficacy.<sup>106</sup>
- An additional review of 15 studies and a meta-analysis of 12 studies (which partially shared authorship with the aforementioned systematic review) concluded, somewhat more cautiously, that short-term use of ciclosporin can decrease the severity of atopic eczema in patients whose condition cannot be adequately controlled with conventional therapies. However, there was some evidence of publication bias, so these findings should be interpreted with caution. The effectiveness of ciclosporin is similar in adults and children; however, tolerability may be better in children. There was insufficient data to evaluate the long-term effectiveness and safety of ciclosporin in patients with atopic eczema.<sup>107</sup>

106 Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M. Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. Acta Derm Venereol 2007; 87:100–11.

107 Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21:606–19.

### 8.1 Children

- Ciclosporin can be used in children. Trials in AD show that it is effective and relatively well tolerated by children aged 2 years and older in short courses of 6 weeks, 6 to 12 weeks, and for periods of up to 1 year.<sup>142,144</sup> (Level of evidence 1+; strength of recommendation A.)

Case reports about the use of ciclosporin in childhood psoriasis indicate that results are favourable.<sup>353–356</sup> Ciclosporin has also been effective in several cases of generalized pustular psoriasis in children.<sup>357–364</sup>

---

### **Goulden V et al., 2022 [10].**

British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for narrowband ultraviolet B phototherapy 2022

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

The overall objective of the guideline is to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the use of narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in adults, young people and children.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. scheduled for 2027.

### Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search of the PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane and AMED databases was conducted to identify key articles on NB-UVB to 18 February 2021.
- An additional targeted literature search (for randomized controlled trials and systematic reviews) was conducted on 29 March 2022; no new publications were identified that would have materially affected the recommendations

### LoE/ GoR

Table 1 Strength of recommendation ratings

Strength	Wording	Symbol	Definition
Strong recommendation for the use of an intervention	'Offer' (or similar, e.g. 'use', 'provide', 'take', 'investigate' etc.)	↑↑	Benefits of the intervention outweigh the risks; most patients would choose the intervention while only a small proportion would not; for clinicians, most of their patients would receive the intervention; for policymakers, it would be a useful performance indicator
Weak recommendation for the use of an intervention	'Consider'	↑	Risks and benefits of the intervention are finely balanced; most patients would choose the intervention, but many would not; clinicians would need to consider the pros and cons for the patient in the context of the evidence; for policymakers it would be a poor performance indicator where variability in practice is expected
No recommendation		⊖	Insufficient evidence to support any recommendation
Strong recommendation against the use of an intervention	'Do not offer'	↓↓	Risks of the intervention outweigh the benefits; most patients would not choose the intervention while only a small proportion would; for clinicians, most of their patients would not receive the intervention

### **Empfehlungen: Ekzema**

- R16 (↑↑) Offer NB-UVB as first-line phototherapy to people with eczema who have an inadequate response to topical therapy alone, prior to offering systemic immunosuppression or immunomodulation therapies, including PUVA.
- R17 (GPP) Emollients and, if necessary, short-term intermittent topical corticosteroids should continue to be used during a course of phototherapy for eczema.
- R18 (GPP) Stabilize severe, acute flares of eczema prior to commencing NB-UVB therapy by optimizing topical therapy, the use of systemic corticosteroids and/or antibiotics as appropriate.
- R19 (GPP) Consider adding NB-UVB to methotrexate or another suitable systemic immunomodulatory medication (avoid with ciclosporin, mycophenolate, azathioprine and tacrolimus) as a short-term rescue therapy to control flares, if eczema is normally well controlled on these treatments.

### **NICE, 2007 [13].**

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years.

### **Zielsetzung/Fragestellung**

This guideline covers diagnosing and managing atopic eczema in children under 12.

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Last Update: 02.03.2021

### LoE/GoR

- Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "“To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.“ Interventionen werden mittels GRADE-Methodik bewertet und in SoF-Tabellen dargestellt.

## **Recommendations**

### Stepped approach to management

- 1.5.1.1 Healthcare professionals should use a stepped approach for managing atopic eczema in children. This means tailoring the treatment step to the severity of the atopic eczema. Emollients should form the basis of atopic eczema management and should always be used, even when the atopic eczema is clear. Management can then be stepped up or down, according to the severity of symptoms, with the addition of the other treatments listed in table 2.

Table 2 Stepped treatment options

Mild atopic eczema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emollients</li> <li>• Mild potency topical corticosteroids</li> </ul>
Moderate atopic eczema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emollients</li> <li>• Moderate potency topical corticosteroids</li> <li>• Topical calcineurin inhibitors</li> <li>• Bandages</li> </ul>
Severe atopic eczema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emollients</li> <li>• Potent topical corticosteroids</li> <li>• Topical calcineurin inhibitors</li> <li>• Bandages</li> <li>• Phototherapy</li> <li>• Systemic therapy</li> </ul>

- 1.5.1.3 Treatment for flares of atopic eczema in children should be started as soon as signs and symptoms appear and continued for approximately 48 hours after symptoms subside.

### Emollients

- 1.5.1.4 Healthcare professionals should offer children with atopic eczema a choice of unperfumed emollients to use every day for moisturising, washing and bathing. This should be suited to the child's needs and preferences, and may include a combination of products or one product for all purposes. Leave-on emollients should be prescribed in large quantities (250 g to 500 g weekly) and easily available to use at nursery, pre-school or school.
- 1.5.1.5 Healthcare professionals should inform children with atopic eczema and their parents or carers that they should use emollients in larger amounts and more often than other treatments. Emollients should be used on the whole body both when the atopic eczema is clear and while using all other treatments.
- 1.5.1.6 Healthcare professionals should inform children with atopic eczema and their parents or carers that they should use emollients and/or emollient wash products instead of soaps and detergent-based wash products.
- 1.5.1.7 Healthcare professionals should advise parents or carers of children aged under 12 months with atopic eczema to use emollients and/or emollient wash products instead of shampoos for the child. If shampoo is used for older children with atopic eczema it should be unperfumed and ideally labelled as being suitable for eczema; washing the hair in bath water should be avoided.
- 1.5.1.8 Healthcare professionals should show children with atopic eczema and their parents or carers how to apply emollients, including how to smooth emollients onto the skin rather than rubbing them in.
- 1.5.1.9 Healthcare professionals should offer an alternative emollient if a particular emollient causes irritation or is not acceptable to a child with atopic eczema.

- 1.5.1.10 Healthcare professionals should review repeat prescriptions of individual products and combinations of products with children with atopic eczema and their parents or carers at least once a year to ensure that therapy remains optimal.
- 1.5.1.11 Where emollients (excluding bath emollients) and other topical products are used at the same time of day to treat atopic eczema in children, the different products should ideally be applied one at a time with several minutes between applications where practical. The preferences of the child and parents or carers should determine which product should be applied first.

#### Topical corticosteroids

- 1.5.1.12 Healthcare professionals should discuss the benefits and harms of treatment with topical corticosteroids with children with atopic eczema and their parents or carers, emphasising that the benefits outweigh possible harms when they are applied correctly.
- 1.5.1.13 The potency of topical corticosteroids should be tailored to the severity of the child's atopic eczema, which may vary according to body site. They should be used as follows:
  - use mild potency for mild atopic eczema
  - use moderate potency for moderate atopic eczema
  - **use potent for severe atopic eczema**
  - use mild potency for the face and neck, except for short-term (3 to 5 days) use of moderate potency for severe flares
  - use moderate or potent preparations for short periods only (7 to 14 days) for flares in vulnerable sites such as axillae and groin
  - do not use very potent preparations in children without specialist dermatological advice.
- 1.5.1.15 It is recommended that where more than 1 alternative topical corticosteroid is considered clinically appropriate within a potency class, the drug with the lowest acquisition cost should be prescribed, taking into account pack size and frequency of application.
- 1.5.1.16 Healthcare professionals should inform children with atopic eczema and their parents or carers that they should only apply topical corticosteroids to areas of active atopic eczema (or eczema that has been active within the past 48 hours – see recommendation 1.5.1.3), which may include areas of broken skin.
- 1.5.1.17 Healthcare professionals should exclude secondary bacterial or viral infection if a mild or moderately potent topical corticosteroid has not controlled the atopic eczema within 7 to 14 days. In children aged 12 months or over, potent topical corticosteroids should then be used for as short a time as possible and in any case for no longer than 14 days. They should not be used on the face or neck. If this treatment does not control the atopic eczema, the diagnosis should be reviewed and the child referred for specialist dermatological advice.
- 1.5.1.18 Potent topical corticosteroids should not be used in children aged under 12 months without specialist dermatological supervision.
- 1.5.1.20 Healthcare professionals should consider treating problem areas of atopic eczema with topical corticosteroids for 2 consecutive days per week to prevent flares, instead of treating flares as they arise, in children with frequent flares (2 or 3 per month), once the eczema has been controlled. This strategy should be reviewed within 3 months to 6 months to assess effectiveness.

- 1.5.1.21 A different topical corticosteroid of the same potency should be considered as an alternative to stepping up treatment if tachyphylaxis to a topical corticosteroid is suspected in children with atopic eczema.

#### Topical calcineurin inhibitors

- 1.5.1.22 Topical tacrolimus and pimecrolimus are not recommended for the treatment of mild atopic eczema or as first-line treatments for atopic eczema of any severity.
- 1.5.1.23 Topical tacrolimus is recommended, within its licensed indications, as an option for the second-line treatment of moderate to severe atopic eczema in adults and children aged 2 years and older that has not been controlled by topical corticosteroids (see recommendation 1.5.1.25), where there is a serious risk of important adverse effects from further topical corticosteroid use, particularly irreversible skin atrophy.
- 1.5.1.24 Pimecrolimus is recommended, within its licensed indications, as an option for the second-line treatment of moderate atopic eczema on the face and neck in children aged 2 years to 16 years that has not been controlled by topical corticosteroids (see recommendation 1.5.1.25), where there is a serious risk of important adverse effects from further topical corticosteroid use, particularly irreversible skin atrophy.
- 1.5.1.25 For the purposes of this guidance, atopic eczema that has not been controlled by topical corticosteroids refers to disease that has not shown a satisfactory clinical response to adequate use of the maximum strength and potency that is appropriate for the patient's age and the area being treated.
- 1.5.1.26 It is recommended that treatment with tacrolimus or pimecrolimus be initiated only by physicians (including general practitioners) with a special interest and experience in dermatology, and only after careful discussion with the patient about the potential risks and benefits of all appropriate second-line treatment options.
- 1.5.1.27 Healthcare professionals should explain to children with atopic eczema and their parents or carers that they should only apply topical calcineurin inhibitors to areas of active atopic eczema, which may include areas of broken skin.
- 1.5.1.28 Topical calcineurin inhibitors should not be used under occlusion (bandages and dressings) for treating atopic eczema in children without specialist dermatological advice.
- 1.5.1.29 For facial atopic eczema in children that requires long-term or frequent use of mild topical corticosteroids, consider stepping up treatment to topical calcineurin inhibitors.

#### Dry bandages and medicated dressings including wet wrap therapy

- 1.5.1.30 Occlusive medicated dressings and dry bandages should not be used to treat infected atopic eczema in children.
- 1.5.1.31 Localised medicated dressings or dry bandages can be used with emollients as a treatment for areas of chronic lichenified (localised skin thickening) atopic eczema in children.
- 1.5.1.32 Localised medicated dressings or dry bandages with emollients and topical corticosteroids can be used for short-term treatment of flares (7 to 14 days) or areas of chronic lichenified atopic eczema in children.
- 1.5.1.33 Whole-body (limbs and trunk) occlusive dressings (including wet wrap therapy) and whole-body dry bandages (including tubular bandages and garments) should not be used as first-line treatment for atopic eczema in children and should only be initiated by a healthcare professional trained in their use.

- 1.5.1.34 Whole-body (limbs and trunk) occlusive dressings (including wet wrap therapy) with topical corticosteroids should only be used to treat atopic eczema in children for 7 to 14 days (or for longer with specialist dermatological advice), but can be continued with emollients alone until the atopic eczema is controlled.

#### Antihistamines

- 1.5.1.35 Oral antihistamines should not be used routinely in the management of atopic eczema in children.
- 1.5.1.36 Healthcare professionals should offer a 1-month trial of a non-sedating antihistamine to children with severe atopic eczema or children with mild or moderate atopic eczema where there is severe itching or urticaria. Treatment can be continued, if successful, while symptoms persist, and should be reviewed every 3 months.
- 1.5.1.37 Healthcare professionals should offer a 7- to 14-day trial of an age-appropriate sedating antihistamine to children aged 6 months or over during an acute flare of atopic eczema if sleep disturbance has a significant impact on the child or parents or carers. This treatment can be repeated during subsequent flares if successful.

#### Phototherapy and systemic treatments

- 1.5.1.50 Healthcare professionals should consider phototherapy or systemic treatments for the treatment of severe atopic eczema in children when other management options have failed or are inappropriate and where there is a significant negative impact on quality of life. Treatment should be undertaken only under specialist dermatological supervision by staff who are experienced in dealing with children.
- 1.5.1.51 Phototherapy or systemic treatments should only be initiated in children with atopic eczema after assessment and documentation of severity of atopic eczema and quality of life (see recommendation 1.2.1.1).

**Werfel, T. et al., 2020 [21].**

*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)  
Organisation*

Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k.

**Zielsetzung/Fragestellung**

Systemtherapie bei Neurodermitis

**Methodik**

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur systemischen Therapie bei Kindern mit schwerer AD und der Bedeutung für den deutschen Versorgungskontext, wird die Leitlinie ergänzend dargestellt.*

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Ja;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Ja;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Nein, Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine schematische Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Ja

Recherche/Suchzeitraum:

- Aktualisierung der Leitlinie aus 2015. Siehe auch Siehe auch: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2015 [5]
- Letztes Update: 02.2020

LoE/GoR

Positiv
wird empfohlen*
kann empfohlen werden
kann erwogen werden
Negativ
darf nicht erfolgen
wird nicht empfohlen

\*Die Formulierung „muss“ wurde alternativ in Sonderfällen durch die Mandatsträger für als eindeutig und zwingend erforderlich erachtete Voraussetzungen und Maßnahmen konsentiert.

## Empfehlungen

### Orale Glukokortikosteroide

#### **Therapieempfehlung**

Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden (das heißt wenige Wochen, Dosis  $\leq 0.5$  mg/kg Körpergewicht [KG] Prednisolonäquivalent) zur Unterbrechung des akuten Schubes kann vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten, in Ausnahmefällen im Kindes- und Jugendalter, bei schweren Formen einer Neurodermitis in Kombination mit einem Therapiekonzept für die Anschlussbehandlung erwogen werden.

(starker Konsens)

Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird eine längerfristige Therapie der Neurodermitis mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen.

(starker Konsens)

### Dupilumab

#### **Therapieempfehlung**

Der Einsatz von Dupilumab kann zur Therapie der chronischen, moderaten bis schweren Neurodermitis von Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden können, empfohlen werden.

(starker Konsens)

Dupilumab kann auch zur Behandlung von Kindern unter 12 Jahren, die einen therapieresistenten, schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als mögliche off-label-Therapieoption erwogen werden. Es stehen Expertenempfehlungen für die Dosierung im Kindesalter ( $\geq 6$  Lebensmonate) zur Verfügung.

(Konsens)

Bei manifesten ekzematösen Läsionen wird die Therapie mit Dupilumab in Kombination mit einer topischen antientzündlichen Behandlung empfohlen.

(starker Konsens)

## Ciclosporin

### **Therapieempfehlung**

Der Einsatz von Ciclosporin A kann zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter erwogen werden.

(starker Konsens)

Bei Einsatz von Ciclosporin bei der Indikation Neurodermitis ist das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen zu Risiken vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell zu prüfen.

(starker Konsens)

Es wird eine Anfangsdosis von 2,5 - 5 mg/kg KG/Tag in zwei Einzeldosen empfohlen.

(starker Konsens)

Es wird eine Induktionstherapie bei Neurodermitis empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5 – 5 mg/kg KG/Tag behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatose erreicht worden ist. Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen (um 0,5-1,0 mg/kg KG/Tag) empfohlen werden.

(starker Konsens)

Vor Behandlungsbeginn müssen Untersuchungen vor allem hinsichtlich des Blutdrucks und der Nierenfunktion durchgeführt werden.

(starker Konsens)

Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten empfohlen.

(starker Konsens)

Eine Therapie bei schwer verlaufender Neurodermitis kann (bei guter Verträglichkeit) über einen längeren Zeitraum als 6 Monate erwogen werden.

(starker Konsens)

Ciclosporin kann auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die einen therapieresistenten, schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als Therapieoption erwogen werden (Off-Label-Use <16 Jahre).

(starker Konsens)

Aufgrund des erhöhten Hautkrebsrisikos soll eine Therapie mit Ciclosporin bei Neurodermitis nicht mit einer Phototherapie kombiniert werden.

(Konsens)

Während der Einnahme von Ciclosporin wird ein optimaler UV-Lichtschutz empfohlen.

(starker Konsens)

## Für die Therapie der Neurodermitis nicht zugelassene antiinflammatorische Medikamente

- Azathioprin

### **Therapieempfehlung**

Azathioprin kann (Off-Label-Use) zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden, wenn Dupilumab oder Ciclosporin nicht wirksam oder kontraindiziert sind.

(Mehrheitliche Zustimmung\*)

Die Bestimmung des Enzyms Thiopurinmethyltransferase (TPMT) vor Therapieeinleitung wird empfohlen, um eine Dosisanpassung ggf. vornehmen zu können, um das Risiko der Knochenmarkstoxizität zu verringern. Es wird in Abhängigkeit von der TPMT-Aktivität eine Dosis von 1-3mg/kg KG/Tag empfohlen.

(Konsens)

Unabhängig hiervon muss die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden, wenn Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol gleichzeitig eingesetzt werden.

(starker Konsens)

Eine Phototherapie unter Azathioprin wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

Unter Einnahme von Azathioprin wird ein optimaler UV-Lichtschutz empfohlen.

(starker Konsens)

\* Einige Nicht-Zustimmende bewerteten den Einsatz von Azathioprin (Off-Label-Use) als gleichwertig gegenüber Ciclosporin (In-Label-Use).

- Mycophenolatmofetil

### **Therapieempfehlung**

Im Einzelfall, kann Mycophenolatmofetil (Off-Label-Use) zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis, insbesondere zur Erhaltungstherapie, erwogen werden.

(Konsens)

Mycophenolatmofetil ist kontraindiziert bei Frauen und Männern mit aktuellem Kinderwunsch. Bezüglich notwendiger Verhütungsmaßnahmen auch über 90 Tage nach Beendigung der Therapie hinaus wird auf die Empfehlungen der Fachinformation hingewiesen.

(starker Konsens)

- Methotrexat

### **Therapieempfehlung**

Der Einsatz von Methotrexat (Off-Label-Use) kann zur langfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden.

(starker Konsens)

### Verfügbare Biologika ohne Zulassung zur Therapie bei Neurodermitis

### **Therapieempfehlung**

Die Therapie der Neurodermitis mit Omalizumab wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

### **Therapieempfehlung**

Die Therapie der Neurodermitis als alleinige Indikation für eine Behandlung mit Ustekinumab wird nicht empfohlen. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Psoriasis, Psoriasisarthritis, rheumatoiden Arthritis oder chronisch entzündlicher Darmerkrankung kann die Therapie mit Ustekinumab erwogen werden.

(starker Konsens)

### **Empfehlung**

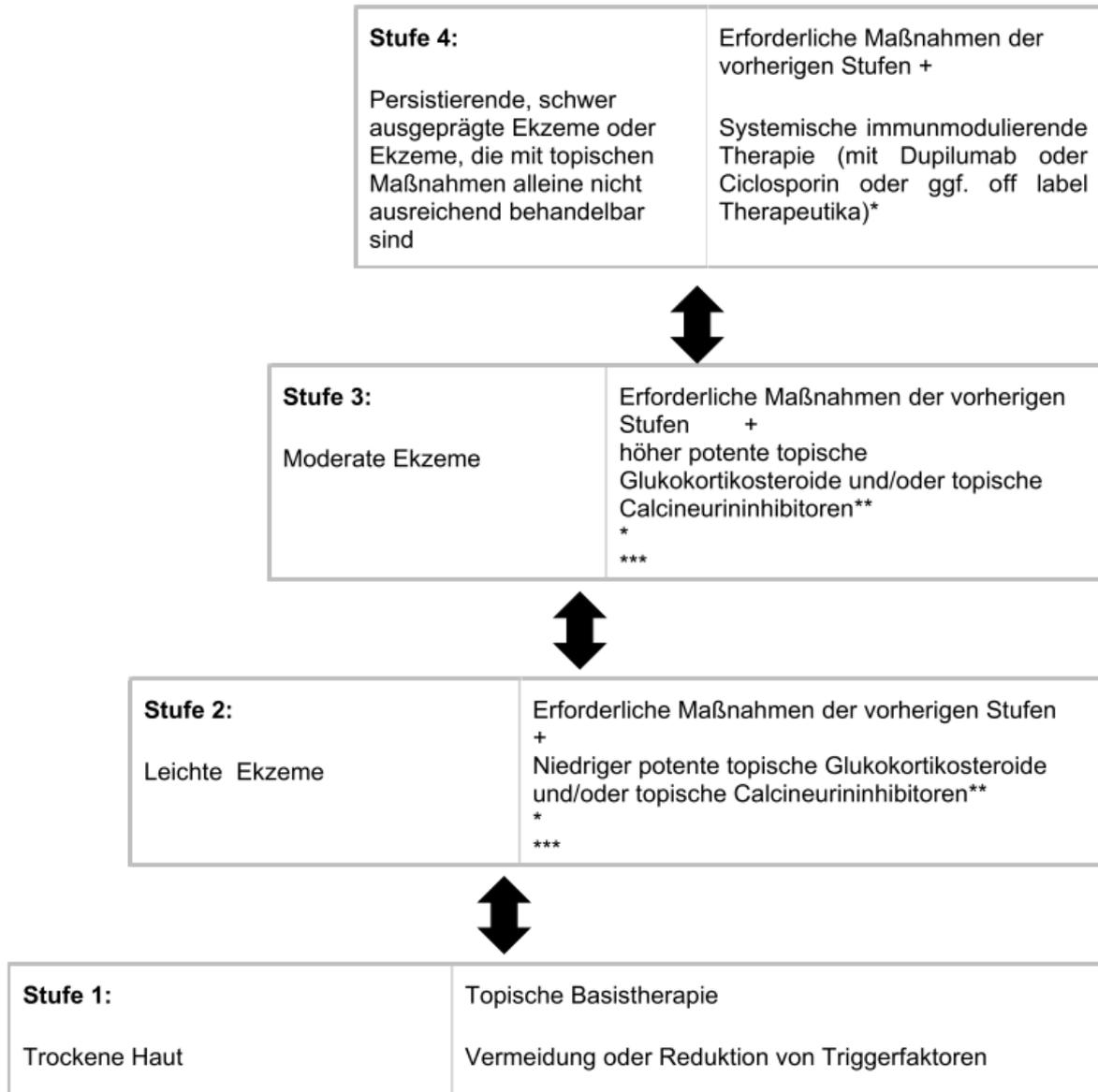
Die Therapie der Neurodermitis mit Rituximab und Tocilizumab wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

### **Empfehlung**

Die Therapie der Neurodermitis mit Apremilast wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)



**Abbildung 1: Stufentherapie der Neurodermitis**

Je nach Schweregrad der Neurodermitis und/oder diagnostischer Fragestellung (zum Beispiel Provokationstestung mit Allergenen) wird eine ambulante, teilstationäre oder vollstationäre Behandlung empfohlen.

\*Eine UV- Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert. Cave: keine Kombination mit Ciclosporin A und topischen Calcineurininhibitoren

\*\*First-line Therapie: In der Regel topische Glukokortikosteroide, bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (z.B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Capillitium bei Säuglingen) topische Calcineurininhibitoren

\*\*\*Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen kann erwogen werden.

Anmerkung: Abbildung 1 enthält aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle Verfahren, die in dieser Leitlinie diskutiert werden.

## Wollenberg A et al., 2022 [8,24,25].

European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I & part II

### Zielsetzung/Fragestellung

This first part of the guideline includes general information on its scope and purpose, the health questions covered, target users and a methods section. It also provides guidance on which patients should be treated with systemic therapies, as well as recommendations and detailed information on each systemic drug.

Part two of the guideline will address avoidance of provocation factors, dietary interventions, immunotherapy, complementary medicine, educational interventions, occupational and psychodermatological aspects, patient perspective and considerations for paediatric, adolescent, pregnant and breastfeeding patients.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; living systematic review by Drucker et al. was used.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- living systematic review by Drucker et al. was used.; last update 2022

Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2022;158; 523-532.

#### LoE

- Cochrane Risk of Bias tool

#### GoR

Table 3 Recommendation strengths – wording, symbols and interpretation and definition of certainty of evidence<sup>6</sup>

Strength	Wording	Symbols	Implications
Strong recommendation for the use of an intervention	'We recommend ...'	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make this choice.
Weak recommendation for the use of an intervention	'We suggest ...'	↑	We believe that most informed people would make this choice, but a substantial number would not.
No recommendation with respect to an intervention	'We cannot make a recommendation with respect to ...'	0	At the moment, a recommendation in favour of or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e.g. no reliable evidence available, conflicting outcomes)
Weak recommendation against the use of an intervention	'We suggest against ...'	↓	We believe that most informed people would make a choice against this intervention, but a substantial number would not.
Strong recommendation against the use of an intervention	'We recommend against ...'	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against this intervention.

High @@@@: we are **very confident** that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Medium @@@: we are **moderately confident** in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

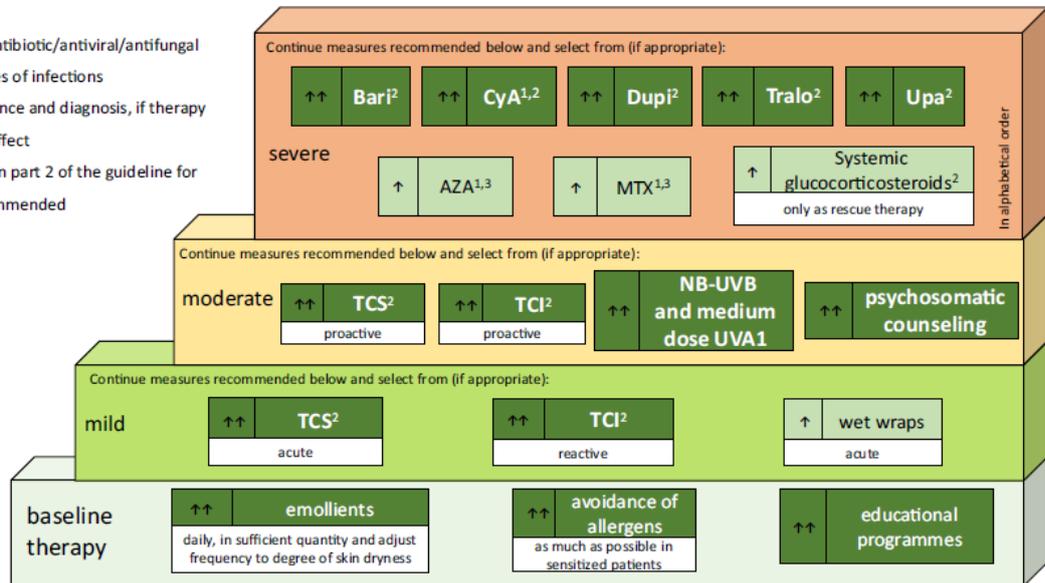
Low @@: our **confidence in the effect estimate is limited**: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low @: we have **very little confidence** in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

## Empfehlungen: Erwachsene

### Stepped-care plan for adults with atopic eczema

- Add antiseptic/antibiotic/antiviral/antifungal treatment in cases of infections
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to Table 2 in part 2 of the guideline for TCS classes recommended



<sup>1</sup> refer to guideline text for restrictions, <sup>2</sup> licensed indication, <sup>3</sup> off-label treatment

↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention

For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline

Abro= abrocitinib; AZA=azathioprine; Bari=baricitinib; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=metotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Tralo=tralokinumab; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B

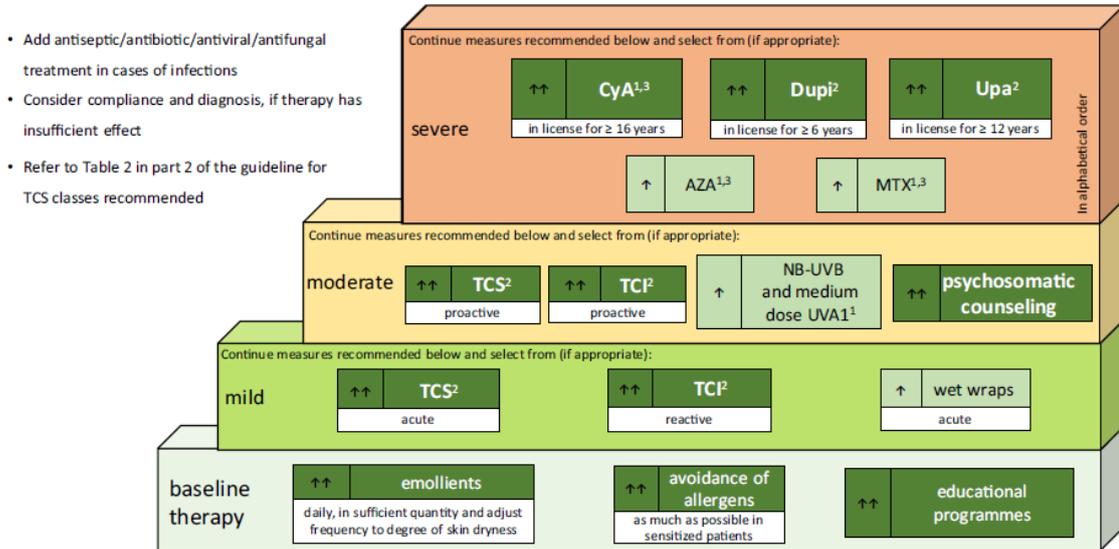
100% Agreement

Symbols	Implications (adapted from GRADE <sup>1</sup> )
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not.
0	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that choice.
	No recommendation.

Figure 1 Stepped-care plan for adults with AE.

## Empfehlungen: Kinder und Jugendliche

### Stepped-care plan for children and adolescents with atopic eczema



<sup>1</sup> refer to guideline text for restrictions, <sup>2</sup> licensed indication, <sup>3</sup> off-label treatment  
 ↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention  
 For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline  
 AZA=azathioprine; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Upa=upadacitinib;  
 UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B

 >75%  
(11/13)  
2 abstentions

Symbols	Implications (adapted from GRADE <sup>1</sup> )
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not.
0	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that choice.
	No recommendation.

Figure 2 Stepped-care plan for children and adolescents with AE.

**Table 4** General recommendations for systemic drugs in adult AE patients who are candidates for systemic treatment (for details see corresponding chapter)

Recommendation	Conventional systemic treatments			Biologics		JAK-inhibitors		Rescue therapy Systemic corticosteroids
	Ciclosporin	Methotrexate	Azathioprine	Dupilumab	Tralokinumab	Baricitinib	Upadacitinib	
Dose for adults <sup>1</sup>	licensed ≥ 16 years standard dosage adults: 2.5-5 mg/kg per day in two single doses	off-label; commonly used dosage adults: initial dose: 5-15 mg/ per week; maximum dose: 25 mg/ week	off-label; commonly used dosage adults: 1-3 mg/kg per day	licensed ≥ 6 years; adults: initially 600 mg s.c. day 1 followed by 300 mg Q2W	licensed for adults; initially 600 mg s.c. day 1 followed by 300 mg Q2W; consider Q4W dosing at week 16 in those achieving clear or almost clear skin	licensed for adults; dosage adults: 4 mg per day, reduction to 2 mg per day possible, depending on treatment response	licensed ≥ 12 years; dosage adults: 15 or 30 mg per day based on individual patient presentation; age ≥ 65: 15 mg per day; the lowest effective dose for maintenance should be considered	general licence for adults and children; dosage maximum: 1 mg/kg per day
Time to response (weeks) <sup>2</sup>	1-2	8-12	8-12	4-6	4-8	1-2	1-2	1-2
Time to relapse (weeks, based on expert experience) <sup>2</sup>	<2	>12	>12	>8	>8	<2	<2	<2
Monitoring	complete blood count, renal and liver profile, blood pressure,	complete blood count, renal and liver profile, PIIINP if available, screen for chronic infections	complete blood count, renal and liver profile, TPMT activity if available, screen for chronic infections	not required	not required	complete blood count, lipid profile, liver profile	complete blood count, lipid profile, liver profile	not required for short-term treatment, consider blood glucose and testing for adrenal gland suppression with high doses/ longer-term treatment
Selection of most relevant adverse events	serum creatinine <sup>1</sup> , blood pressure ↑	nausea, fatigue, liver enzymes ↑, myelotoxicity	gastrointestinal disturbances, idiosyncratic hypersensitivity reactions, hepatotoxicity, myelotoxicity	Conjunctivitis, upper respiratory tract infections, arthralgia	upper respiratory tract infections; conjunctivitis	upper respiratory tract infections, increase in LDL cholesterol; thrombocytosis, nausea and abdominal pain herpes virus infections, acne	upper respiratory tract infections, acne; headache, anaemia and neutropenia, CK elevation, increase in LDL cholesterol, nausea and abdominal pain herpes virus infections	skin atrophy, weight gain, sleep disturbance, mood changes, hyperglycaemia or new onset diabetes, peptic ulcers/ gastritis, osteoporosis

Symbols	Implications (adapted from GRADE <sup>14</sup> )
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not.
○	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that choice.
	No recommendation.

<sup>1</sup>SmPC, <sup>2</sup>expert experience, ↑ rise, AE- atopic eczema; GL – guideline, LDL – low density lipoprotein, PIIINP - Procollagen III N-Terminal Propeptide, TPMT – Thiopurine-S-Methyltransferase

## Empfehlungen: Systemic drugs in special AE population

**Table 1** General recommendations for systemic drugs in special AE patient populations (for details see corresponding chapter)

	Conventional systemic treatments			Biologics		JAK-inhibitors		Rescue therapy Systemic corticosteroids
	Ciclosporin	Methotrexate	Azathioprine	Dupilumab	Tralokinumab	Baricitinib	Upadacitinib	
Children and adolescents with AE who are candidates for systemic treatment	↑↑	↑	↑	↑↑			↑↑	
Dose for children	licensed for ≥ 16 years commonly used dosage children: 2.5-5 mg/kg per day in two single doses	off-label; commonly used dosage children: 0.3–0.4 mg/kg per week	off-label; commonly used dosage children: 1-3 mg/kg per day	licensed for ≥ 6 years; age 6-11: from 15kg <60kg, initially 300 mg s.c. day 1 & 15 followed by 300 mg Q4W, when ≥60 kg, initially 600 mg s.c. day 1 followed by 300 mg Q2W age 12-17: <60 kg: initially 400 mg s.c. day 1 followed by 200 mg Q2W, when ≥60 kg: initially 600 mg s.c. day 1 followed by 300 mg Q2W	off-label	off-label	licensed for ≥ 12 years; age 12-17 (>30 kg bw): 15 mg per day	general unspecific licence for children for steroid responsive skin disease dosage maximum: 1 mg/kg per day
Pregnancy (in candidates for systemic treatment)	↑	↓↓	↑	○		↓↓	↓↓	↑ prednisolone (0.5mg/kg/d) only as rescue therapy for acute flares
Breastfeeding	↓	↓	↓	○		↓	↓	↑ prednisolone (0.5mg/kg/d) only as rescue therapy for acute flares

<sup>1</sup>SmPC; Q2W - once every 2 weeks

Symbols	Implications (adapted from GRADE <sup>14</sup> )
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make this choice.
↑	We believe that most informed people would make this choice, but a substantial number would not.
○	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against this intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against this intervention.
	No recommendation.

## Empfehlungen: Topical drugs

**Table 2** General recommendations for topical drugs for treatment of atopic eczema (for details see corresponding chapter)

Overall recommendation	TCS <sup>1†</sup>		TCI <sup>1†</sup>	
	TCS class I and II	TCS class III and IV	Tacrolimus 0.1% Tacrolimus 0.03%	Pimecrolimus 1%
<b>For further information see background text</b>	class I not suitable for long-term proactive treatment; long-term proactive treatment only class II	acute flare; proactive treatment with TCS class III class IV not for long term daily treatment or head and neck; class IV not recommended for proactive treatment either	acute flare; long-term proactive treatment; especially in face, intertriginous sites, anogenital area	acute flare; especially in face, intertriginous sites, anogenital area
<b>Most important side effects</b>	skin atrophy telangiectasia striae distensae eczymosis hypertrichosis perioral dermatitis	skin atrophy telangiectasia striae distensae eczymosis hypertrichosis perioral dermatitis corticosteroid addiction syndrome suppression of adrenal function	initial warmth, tingling or burning	initial warmth, tingling or burning
	TCI class II and III are off label for proactive treatment		in label for proactive treatment	not suitable for proactive treatment
<b>Special considerations</b>				
Suitable for <b>children &gt; 2 to &lt; 16 years of age</b>	yes	yes	yes (0.03%) <sup>2</sup>	yes <sup>2</sup>
Suitable for <b>babies &lt; 2 years of age</b>	yes	under specialist supervision	yes (0.03%) <sup>1</sup>	yes <sup>2</sup> (from the age of three months)
Suitable during <b>pregnancy</b>	yes	yes	yes (0.03% & 0.1%) <sup>1</sup>	yes <sup>1</sup>
Suitable during <b>breastfeeding</b>	yes	yes	yes (0.03% & 0.1%) <sup>1</sup>	yes <sup>1</sup>
Suitable for pruritus	yes	yes	yes (0.03% & 0.1%)	yes
<sup>1</sup> off label use <sup>2</sup> licensed use				
<b>Symbols</b>	<b>Implications (adapted from GRADE <sup>18</sup>)</b>			
⊕⊕	We believe that all or almost all informed people would make this choice.			
⊕	We believe that most informed people would make this choice, but a substantial number would not.			
○	We cannot make a recommendation.			
⊖	We believe that most informed people would make a choice against this intervention, but a substantial number would not.			
⊕⊖	We believe that all or almost all informed people would make a choice against this intervention.			
⊖	No recommendation.			

## Empfehlungen: Basic emollients and moisturizers

<p><b>We recommend</b> gentle cleansing and bathing procedures especially in acutely inflamed or superinfected skin in patients with AE.</p>	↑↑	<p>100% agreement  (18/18) Expert consensus</p>
<p><b>We suggest</b> bathing in moderately warm water over a short duration of time in patients with AE.</p>	↑	<p>&gt;75%  (17/19) Expert consensus</p>
<p><b>We suggest against</b> the use of alkaline soaps in patients with AE.</p>	↓	<p>100% agreement  (19/19) Expert consensus</p>
<p><b>We suggest</b> that patients with AE use body care products, for example gentle cleansers that do not contain potent irritants or relevant allergens.</p>	↑	<p>(19/19) Expert consensus</p>
<p><b>We recommend</b> daily use of emollients, liberally and frequently for patients with AE, as basic treatment of the disturbed skin barrier function.</p>	↑↑	<p>&gt;75%  (20/23) Expert consensus</p>
<p><b>We suggest</b> using moisturizers with a hydrophilic formula in the summer and moisturizers with a higher lipid content in the winter in patients with AE.</p>	↑	<p>&gt;75%  (15/18)<sup>1</sup> Expert consensus</p>
<p><sup>1</sup> Abstention</p>		
<p><b>We recommend</b> to apply emollients immediately after bathing or showering and soft pat drying ('soak and seal technique').</p>	↑↑	<p>100% agreement  (19/19) Expert consensus</p>
<p><b>We recommend</b> the use of emollients as background treatment to prevent flares and to reduce the symptoms of AE.</p>	↑↑	<p>&gt;75%  (18/19)<sup>1</sup> Expert consensus</p>
<p><sup>1</sup> Abstention</p>		

## Empfehlungen: Anti-inflammatory treatment

<p><b>We recommend</b> the use of topical corticosteroids (TCS) as anti-inflammatory agents.</p>	<p>↑↑</p>	<p>&gt;75%</p>  <p>(24/26) Expert consensus</p>
<p><b>We recommend</b> the use of topical calcineurin inhibitors (TCI) as anti-inflammatory agents.</p>		
<p><b>We suggest</b> using anti-inflammatory topical agents according to the fingertip unit rule.</p>	<p>↑</p>	<p>&gt;75%</p>  <p>(23/26) Expert consensus</p>
<p><b>We suggest</b> the use of wet wraps with diluted (see background text) or low potency topical corticosteroid in acute AE.</p>	<p>↑</p>	<p>&gt;50%</p>  <p>(14/22) Expert consensus</p>
<p><b>We recommend</b> TCS in AE especially for treatment of acute flares.</p>	<p>↑↑</p>	<p>100% agreement</p>  <p>(23/23) Expert consensus</p>
<p><b>We recommend</b> to note and adequately address patients concerns or fears about corticosteroid side effects.</p>		
<p><b>We recommend</b> using TCI particularly in skin areas with a risk of skin atrophy due to TCS application (face, intertriginous sites, anogenital area).</p>		
<p><b>We suggest</b> initial treatment with topical corticosteroids before switching to a TCI to reduce the risk of skin stinging and burning.</p>	<p>↑</p>	<p>100% agreement</p>  <p>(23/23) Expert consensus</p>
<p><b>We recommend</b> proactive therapy (e.g. twice weekly application) with a suitable TCS or a suitable TCI (see background text) to reduce the risk of relapse and for better disease control.</p>	<p>↑↑</p>	<p>100% agreement</p>  <p>(22/22) Expert consensus</p>

## Empfehlungen: Phototherapy and photochemotherapy

<p><b>We recommend</b> narrowband UVB and medium-dose UVA1 for AE patients with moderate-to-severe AE.</p>	<p>↑↑</p>	<p>&gt;95%</p>  <p>(24/25) Expert consensus</p>
--	-----------	--

<p><b>We suggest</b> the use of narrowband UVB or UVA1 in children and adolescents after the assessment of skin type (see background text), but frequent and/or protracted treatment cycles should be avoided.</p>	↑	<p>&gt;95%              (24/25)<sup>1</sup>            Expert            consensus</p>
<sup>1</sup> Abstention		
<p><b>We suggest</b> that other phototherapy modalities (balneophototherapy, UVAB, BB-UVB, UVA) are to be considered as a second choice.</p>	↑	<p>100% agreement              (25/25)            Expert            consensus</p>
<p><b>We suggest</b> that PUVA therapy is only used, when previous treatment cycles with other phototherapies were ineffective or when approved drug treatments are contraindicated, ineffective or have caused side effects.</p>	↑	<p>100% agreement              (25/25)            Expert            consensus</p>
<p><b>We suggest</b> co-treatment with topical emollients during phototherapy.</p>	↑	<p>100% agreement              (25/25)            Expert            consensus</p>
<p><b>We recommend against</b> the use of prolonged or repeated treatment cycles and maintenance regimens with all phototherapy modalities.</p>	↓↓	<p>100% agreement              (24/24)            Expert            consensus</p>
<p><b>We recommend against</b> the use of all phototherapy modalities in patients with a history of skin cancer and with an increased risk of skin cancer (including photodamaged skin and those on systemic immunosuppressants (see background text)).</p>	↓↓	<p>100% agreement              (25/25)            Expert            consensus</p>

---

## Wollenberg, A. et al., 2018 [22,23].

Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I & part II.

### Zielsetzung/Fragestellung

- The first part covers methods, patient perspective, general measures and avoidance strategies, basic emollient treatment and bathing, dietary intervention, topical anti-inflammatory therapy, phototherapy and antipruritic therapy
- The second part of the guideline covers antimicrobial therapy, systemic treatment, allergen-specific immunotherapy, complementary medicine, psychosomatic counselling and educational interventions

### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur systemischen Therapie bei Kindern mit schwerer AD.*

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: nein → This is a consensus-based S2k guideline
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- by March 2017

#### LoE/GoR

**Table 1** Grades of evidence

1a) Meta-analysis of randomized clinical trials (RCT)
1b) Single RCTs
2a) Systematic review of cohort studies
2b) Single cohort studies and RCTs of limited quality
3a) Systematic review of case-control studies
3b) Single case-control study
4) Case series, case cohort studies or cohort studies of limited quality

Recommendations (see Table 2) were classified based on the grade of evidence.

**Table 2** Classification of strength of recommendation

Recommendation strength	Evidence grade
A	1a, 1b
B	2a, 2b, 3a, 3b
C	4
D	Expert opinion

**Table 3** Language of recommendations

Wording in standard situations	Free text explanation
<b>Must be used</b>	This intervention should be done in all patients, unless there is a real good reason not to do it
<b>Should be used</b>	Most expert physicians would do it this way, but some would prefer other possible action
<b>May be used</b>	It would be correct to do this intervention, but it would also be correct not to do it; the choice depends largely on the specific situation
<b>Is possible</b>	Most expert physicians would do something else, but it would not be wrong to do it
<b>May be used in selected patients only</b>	This intervention is not adequate for most patients, but for some patients, there may be a reason to do it
<b>Is not recommended</b>	Most expert physicians would not choose this intervention, but some specific situation may justify its use
<b>Must not be used</b>	This intervention is inadequate in most situations

#### Sonstige methodische Hinweise

- This is an update of the 2012 guideline on atopic dermatitis. The former, first version of this guideline had been based on the evidence-based national guideline from Germany, the HTA report, as well as the position paper of the ETFAD, which were compared and assessed. The former committee had decided that all these documents fulfilled enough criteria to be used as the base of the first version of the European Guidelines on Treatment of Atopic Eczema.

## Recommendations

### (b) Treatment recommendation for atopic eczema: children

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with <sup>1</sup>
- Licensed indication are marked with <sup>2</sup>, off-label treatment options are marked with <sup>3</sup>

**SEVERE:  
SCORAD >50 / or  
persistent eczema** Hospitalization, systemic immunosuppression:  
cyclosporine A <sup>3</sup>, methotrexate <sup>3</sup>, azathioprin <sup>3</sup>,  
mycophenolate mofetil <sup>1,3</sup>

**MODERATE:  
SCORAD 25-50 / or  
recurrent eczema** Proactive therapy with topical tacrolimus <sup>2</sup> or class II or  
III topical glucocorticosteroids <sup>3</sup>, wet wrap therapy, UV  
therapy (UVB 311 nm) <sup>1</sup>, psychosomatic counseling,  
climate therapy

**MILD:  
SCORAD <25 / or  
transient eczema** Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class  
II <sup>2</sup> or depending on local cofactors: topical calcineurin  
inhibitors <sup>2</sup>, antiseptics incl. silver, silver coated textiles

**BASELINE:  
Basic therapy** Educational programmes, emollients, bath oils, avoi-  
dance of clinically relevant allergens (encasings, if dia-  
gnosed by allergy tests)

**Table 4** Topical drugs for treatment of atopic eczema

	TCS class II	TCS class III	Tacrolimus	Pimecrolimus
Overall recommendation	default treatment	short-term flare treatment	long-term maintenance	children, facial lesions
Most important side-effects	Skin atrophy Telangiectasia Striae distensae	Skin atrophy Telangiectasia Striae distensae	Initial burning/stinging	Initial burning/stinging
Suitable for long-term treatment	Sometimes	No	Yes	Yes
Suitable for proactive therapy	Yes <sup>†</sup>	Yes <sup>†</sup>	Yes <sup>‡</sup>	No
Suitable for children >2 years of age	Yes	Sometimes, see text	Yes <sup>†</sup>	Yes <sup>‡</sup>
Suitable for babies <2 years of age	Yes	Diluted use	Yes <sup>†</sup>	Yes <sup>†</sup>
Suitable during pregnancy	Yes	Yes	Possible with strict indication <sup>†</sup>	Possible with strict indication <sup>†</sup>
Suitable during lactation	Yes	Yes	Possible with strict indication <sup>†</sup>	Possible with strict indication <sup>†</sup>

<sup>†</sup>Off label use; <sup>‡</sup>Licensed use.

**Table 4** Systemic drugs for treatment of severe atopic eczema

	<b>Cyclosporine</b>	<b>Methotrexate</b>	<b>Azathioprine</b>	<b>Mycophenolic acid</b>	<b>Corticosteroids</b>	<b>Dupilumab</b>
Overall recommendation	++ acute flare intervention	++ long-term maintenance	Can be used long term	++ little toxicity	Outdated‡	Long-term maintenance
Time to respond (weeks)§	2	8–12	8–12	8–12	1–2	4–6
Time to relapse (weeks)	<2	>12	>12	>12	<2	>8
Most important side-effects	Serum creatinine ↑ blood pressure ↑	Haematological liver enzymes ↑ gastrointestinal	Haematological liver enzymes ↑ gastro-intestinal	Haematological skin infections gastro- intestinal	Cushing's osteoporosis diabetes	Conjunctivitis
Starting dose adult	4–5 mg/kg/day‡	5–15 mg/week	50 mg/day‡	MMF 1–2 g/day (EC-MPA 1.44 g/day)	0.2–0.5 mg/kg/day	600 mg loading dose
Maintenance dose adult	2.5–3 mg/kg/day	Most often 15/week; can increase to max 25 mg/week	2–3 mg/kg/day†	MMF 2–3 g/day (EC-MPA 1.44 g/day)	Not for maintenance‡	300 mg/2 weeks
Starting dose children	5 mg/kg/day	10–15 mg/m <sup>2</sup> /week	25–50 mg/day	MMF 20–50 mg/kg/day	0.2–0.5 mg/kg/day	No data yet
Maintenance dose children	2.5–3 mg/kg/day	Increase 2.5–5 mg/ week, decrease 2.5 mg/week to effective/lowest effective dose	2–3 mg/kg/day†	Increase daily total dose by 500 mg every 2–4 weeks up to 30–50 mg/kg/day	Not for maintenance‡	No data yet
Pregnancy	Possible	Teratogenic, absolutely contraindicated	Conflicting data, possible with strict indication	Teratogenic, absolutely contraindicated	Possible	No data yet
Fathering	Possible	Little information, conflicting data, contra-indicated	Little information, possible with strict indication	Conflicting data	Possible	No data yet

†TPMT heterozygote 1–1.5 mg/kg/day. ‡See full text. §Time to reach most of expected full response.  
EC-MPS, enteric-coated mycophenolic sodium; MMF, mycophenolate mofetil.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2022) am 22.09.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Dermatitis, Atopic"]
2	((atopic OR infantile) AND (dermati* OR eczema*)):ti,ab,kw
3	(neurodermati* OR neurodermiti*):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Sep 2017 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 22.09.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	(atopic[tiab] OR infantile[tiab]) AND (dermati*[tiab] OR eczema*[tiab])
3	neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw]

#	Suchfrage
	OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2017/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 22.09.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	(atopic[tiab] OR infantile[tiab]) AND (dermati*[tiab] OR eczema*[tiab])
3	neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2017/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 23.09.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Abedz N, Pawliczak R.** Efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Postepy Dermatol Alergol* 2019;36(6):752-759.
2. **Agache I, Akdis CA, Akdis M, Brockow K, Chivato T, Del Giacco S, et al.** EAACI biologicals guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy* 2021;76(4):988-1009.
3. **Agache I, Song Y, Posso M, Alonso-Coello P, Rocha C, Sola I, et al.** Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review for the EAACI biologicals guidelines. *Allergy* 2021;76(1):45-58.
4. **Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD, et al.** British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *Br J Dermatol* 2019;180(6):1312-1338.
5. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis), S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 013-027. 03.2015. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015. [Zugriff: 23.09.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-027l\\_S2k\\_Neurodermitis\\_2020-06-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-027l_S2k_Neurodermitis_2020-06-abgelaufen.pdf).
6. **Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al.** Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020;156(6):659-667.
7. **Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al.** Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2022;158(5):523-532.
8. **European Dermatology Forum (EDF).** Living EuroGuiDerm guideline for the systemic treatment of atopic eczema [online]. Last update: 06.2022. Zürich (SUI): EDF; 2022. [Zugriff: 23.09.2022]. URL: <https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-2022.html>.
9. **Ferguson L, Futamura M, Vakirlis E, Kojima R, Sasaki H, Roberts A, et al.** Leukotriene receptor antagonists for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(10):Cd011224. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011224.pub2>.
10. **Goulden V, Ling TC, Babakinejad P, Dawe R, Eadie E, Fassihi H, et al.** British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for narrowband ultraviolet B phototherapy 2022. *Br J Dermatol* 2022;187(3):295-308.
11. **Kritsanaviparkporn C, Sangaphunchai P, Treesirichod A.** Efficacy of moisturizers in paediatric atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2021;88(1):22-31.
12. **Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ.** Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(1):Cd012167. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012167.pub2>.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years [online].

- Last updated 02.03.2021. London (GBR): NICE; 2007. [Zugriff: 23.09.2022]. (Clinical guideline; Band CG57). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57>.
14. **Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Dominguez-Cruz J, Galan-Gutierrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, et al.** Short-term effectiveness and safety of biologics and small molecule drugs for moderate to severe atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Life (Basel)* 2021;11(9):927.
  15. **Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N.** Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(9):Cd013206. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013206.pub2>.
  16. **Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al.** Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2021;76(4):1053-1076.
  17. **Silverberg JI, Hong HC, Thyssen JP, Calimlim BM, Joshi A, Teixeira HD, et al.** Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate to severe atopic dermatitis without topical corticosteroids: systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022;12(5):1181-1196.
  18. **Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, et al.** Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35(9):1797-1810.
  19. **Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA.** Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(2):145-165.
  20. **Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D.** Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: a network meta-analysis. *Dermatol Ther* 2022;35(9):e15636.
  21. **Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al.** Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [online]. AWMF-Registernummer 013-027. Last update: 02.2020. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2008. [Zugriff: 23.09.2022]. URL: [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027|\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2021-05.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-027|_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2021-05.pdf).
  22. **Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al.** Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(5):657-682.
  23. **Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al.** Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(6):850-878.
  24. **Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al.** European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(11):1904-1926.

25. **Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al.** European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(9):1409-1431.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

## **Anhang**

*Abbildung 1: Abbildungsbeschriftung*

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2022-B-238**

**Kontaktdaten**

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1,  
10623 Berlin (www.akdae.de);

Stand: 11.10.2022

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

**Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?  
Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Die Therapie der atopischen Dermatitis richtet sich nach der Schwere und dem Ausmaß der Krankheit (Stufentherapie). Die Therapie beinhaltet grundsätzlich unabhängig von der Ausprägung und dem Stadium eine lokale Behandlung der Haut (u. a. mit Harnstoff oder Glycerin) als Basistherapie und eine Reduktion von möglichen Provokationsfaktoren (1-2). Die Basistherapie (Hautpflege) mit Pflegesalben, Pflegecremes und Pflegelotionen sowie Badeölen verhindert ein Austrocknen der Haut. Diese Therapie der Hautpflege muss regelmäßig bei atopischer Dermatitis, auch bei systemischer Therapie, angewendet werden.

Die spezifische Therapie erfolgt zur Entzündungshemmung mit topischen Kortikosteroiden (Hydrocortison, Prednicarbat oder Methylprednisolon) oder mit topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus). Behandelt werden die befallenen Hautareale und nicht selten wird eine Intervalltherapie nach Abheilung der Läsionen angeschlossen (1-2). Kürzlich wurde Pimecrolimus (Elidel® 10 mg/g Creme) auch für Kinder ab drei Monaten bis zwei Jahren zugelassen, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist (3).

**Krankheitsspezifische entzündungshemmende systemische Therapie**

Eine systemische antiinflammatorische Therapie kann bei schwer betroffenen Patienten mit atopischer Dermatitis angezeigt sein; bei Erwachsenen werden etwa 10 % aller Patienten zeitweilig systemisch behandelt, bei Kindern wurde die Indikation zur systemischen antiinflammatorischen Therapie bisher nur ausnahmsweise gestellt (2).

Die Kurzzeittherapie mit oralen Kortikosteroiden (von drei Tagen bis zu drei Wochen) kann in begründeten Fällen zur Unterbrechung eines akuten Schubes bei schweren Formen einer atopischen Dermatitis eingesetzt werden. Wegen des ungünstigen Nebenwirkungsprofils wird eine längerfristige Therapie über diesen Zeitraum hinaus mit systemischen Kortikosteroiden nicht empfohlen (1-2). Nicht unproblematisch ist ein gewisser Rebound-Effekt nach Beendigung der systemischen Therapie mit Kortikosteroiden.

## Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);

Stand: 11.10.2022

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zur systemischen Therapie bei schweren Verlaufsformen gibt es für Kinder und Jugendliche ab sechs Jahren seit kurzer Zeit mit Dupilumab einen neuen, zugelassenen Wirkstoff. Für Kinder im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren ist aber nur eine Kurzzeittherapie mit Kortikosteroiden (z. B. Prednisolon) in der Indikation schwere atopische Dermatitis zugelassen:

**Prednisolon** (Prednisolon Stada® Tabletten) ist u. a. zugelassen zur Behandlung von Ekzemerkrankungen, z. B. atopisches Ekzem, bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (4). In der Behandlung eines schweren akuten Schubes wird Prednisolon 1–2 mg/kg pro Tag für wenige Tage empfohlen und dann ein Ausschleichen der Therapie.

**Dupilumab** (Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fertigpen) ist u. a. zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen (5). Bei Kindern von sechs bis elf Jahren ist Dupilumab zugelassen zur Behandlung einer schweren atopischen Dermatitis, wenn sie für eine systemische Therapie in Betracht kommen (5). Die Dosierung von Dupilumab beträgt bei Erwachsenen 600 mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Jugendliche (12 bis 17 Jahre) erhalten ab 60 kg Körpergewicht die gleiche Dosierung wie Erwachsene und unter 60 kg Körpergewicht 400 mg als Anfangsdosis und 200 mg als Erhaltungsdosis. Kinder (sechs bis elf Jahre) erhalten bei einem Körpergewicht 15 kg bis < 60 kg 300 mg (eine Injektion zu 300 mg) an Tag 1, gefolgt von weiteren 300 mg an Tag 15, sowie 300 mg alle vier Wochen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 60 kg kann nach Ermessen des Arztes die Dosierung auf 200 mg alle zwei Wochen erhöht werden.

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 250 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD-1526) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis vergleichbar (5). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in Kombination mit topischen Kortikosteroiden bei Kindern wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (AD-1652) mit 367 Patienten im Alter von sechs bis elf Jahren über 16 Wochen untersucht (6).

Mit Upadacitinib wurde kürzlich ein JAK-Kinaseinhibitor zur systemischen Therapie bei Jugendlichen ab zwei Jahren und Erwachsenen zugelassen:

**Upadacitinib** (Rinvoq® 15 mg Retardtabletten) ist u. a. zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen (7). Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg beträgt die empfohlene Dosis von Upadacitinib 15 mg einmal täglich. Upadacitinib kann mit oder ohne

## Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);

Stand: 11.10.2022

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

topische Kortikosteroide angewendet werden. Topische Calcineurininhibitoren können für empfindliche Bereiche wie Gesicht, Hals, intertriginöse und Genitalbereiche verwendet werden.

Insgesamt wurden 344 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis in den drei Phase-III-Studien randomisiert und erhielten entweder 15 mg (n = 114) bzw. 30 mg (n = 114) Upadacitinib oder ein entsprechendes Placebo (n = 116) als Monotherapie oder in Kombination mit topischen Kortikosteroiden (7;8). Die Wirksamkeit war bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen war in der Regel mit dem bei Erwachsenen vergleichbar, wobei die Raten einiger unerwünschter Ereignisse, u. a. Neutropenie und Herpes zoster, dosisabhängig höher waren.

In der aktualisierten Leitlinie „Systemtherapie bei Neurodermitis“ aus dem letzten Jahr (9) werden folgende Therapieempfehlungen gegeben: „Der Einsatz von Dupilumab kann zur Therapie der chronischen, moderaten bis schweren Neurodermitis von Jugendlichen ab zwölf Jahren und bei Erwachsenen, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden können, empfohlen werden (starker Konsens). Dupilumab kann auch zur Behandlung von Kindern unter zwölf Jahren, die einen therapieresistenten, schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als mögliche Off-label-Therapieoption erwogen werden. Es stehen Expertenempfehlungen für die Dosierung im Kindesalter ( $\geq 6$  Lebensmonate) zur Verfügung (Konsens). Bei manifesten ekzematösen Läsionen wird die Therapie mit Dupilumab in Kombination mit einer topischen antientzündlichen Behandlung empfohlen (starker Konsens).“

Mittlerweile wurde im Jahre 2021 Dupilumab auch zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern ab sechs Jahren zugelassen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt. Es ist anzunehmen, dass nun ein starker Konsens der Anwendung von Dupilumab als systemisches Therapeutikum auch für Kinder ab sechs Jahre gefunden wird.

Mit der Zulassung von Dupilumab zur systemischen Therapie der schweren atopischen Dermatitis ab sechs Jahren ist dieser Wirkstoff klar als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Für Jugendliche ab zwölf Jahren ist alternativ auch Upadacitinib als Vergleichstherapie möglich, obwohl in Deutschland in der Praxis noch wenig Erfahrung mit diesem Wirkstoff besteht.

Schwieriger ist eine Vergleichstherapie bei Kindern unter sechs Jahren festzulegen. Geeignet scheint eine patientenindividuell optimierte Therapie unter Gabe von topischen Glukokortikoiden und/oder topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) zu sein, gegebenenfalls auch unter Durchführung einer Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikoiden bei schwerem schubförmigem Verlauf.

## Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);

Stand: 11.10.2022

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

In der europäischen Leitlinie aus dem Jahre 2018 zur atopischen Dermatitis wird für Kinder mit schwerer Verlaufsform als Therapieoption die systemische Gabe von Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat zulassungsüberschreitend (Off-Label-Use) angegeben (10). Eine aktuelle europäische Leitlinie aus dem Jahr 2022 (EuroGuiDerm) zur systemischen Therapie empfiehlt für Kinder und Jugendliche mit schwerer atopischer Dermatitis zur systemischen Therapie Dupilumab (ab sechs Jahren zugelassen), Upadacitinib (ab zwölf Jahren zugelassen) und Ciclosporin (ab 16 Jahren zugelassen) (11).

## **Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Regelhaft muss die unterschiedliche Zulassung der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe für eine systemische Therapie bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden. Dies ist in den Leitlinien nicht immer der Fall, da hierin auch eine Off-label-Anwendung empfohlen wird (9-11). Bisher war orales Ciclosporin eine akzeptierte Alternative bei schweren Verlaufsformen der atopischen Dermatitis, die auch bei Kindern und Jugendlichen eine systemische Therapie erforderte.

Bei 40 Kindern (2–16 Jahre) wurde Ciclosporin als repetitive Kurzzeittherapie mit einer kontinuierlichen Behandlung verglichen (12). Es fand sich eine signifikante Verbesserung von klinischem Score und Lebensqualität in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Eine nachhaltigere Besserung wurde allerdings nur bei der kontinuierlichen Behandlung mit Ciclosporin beobachtet. Wenn eine längere systemische Therapie notwendig ist, wird auch bei Kindern orales Ciclosporin angewendet, das aber nur bei Erwachsenen in dieser Indikation zugelassen ist (13). Ciclosporin ist bei Kindern nach Transplantationen und beim nephrotischen Syndrom gut untersucht und in diesen Indikationen auch zugelassen. Durch Messung der Ciclosporin-Konzentration im Blut kann die Behandlung gut überwacht werden. Die empfohlene Off-label-Dosierung bei schwerer atopischer Dermatitis beträgt als Initialdosis 3–5 mg/kg/Tag in zwei Dosen über drei bis sechs Wochen. Die Erhaltungsdosis wird mit 2–5 mg/kg/Tag in zwei Dosen angegeben (14).

Heute stehen für Kinder und Jugendliche ab sechs Jahren mit Dupilumab und für Jugendliche ab zwölf Jahren mit Upadacitinib zwei neuere Wirkstoffe zur systemischen Therapie der schweren atopischen Dermatitis zur Verfügung. In Expertenempfehlungen wird Dupilumab auch schon für Kinder ab sechs Monaten erwähnt, obwohl die Datenlage dies nicht hergibt (9). Insgesamt ist zu erwarten, dass sich die

**Kontaktdaten**

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);

Stand: 11.10.2022

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Behandlung der atopischen Dermatitis mit den neueren Substanzen hin zu einer häufigeren Anwendung einer systemischen Therapie ändern wird.

**Literatur**

1. Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al.: Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14: e1-75.
2. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A: The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 509-520.
3. Meda Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation „Elidel® 10 mg/g Crème“. Stand November 2021.
4. Stadapharm GmbH: Fachinformation Prednisolon Stada®. Stand März 2021.
5. Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation „Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen“. Stand September 2022.
6. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D et al.: Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2020; 83: 1282-1293.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation „Rinvoq® 15 mg/ 30 mg/ 45 mg Retardtabletten“. Stand: Juli 2022.
8. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T et al.: Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. J Allergy Clin Immunol. 2022; 149:977-987.e14.
9. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al.: Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis. J Dtsch Dermatol Ges 2021; 19: 151-169.
10. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al.: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 850-878.

**Kontaktdaten**

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de));

Stand: 11.10.2022

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

11. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B et al.: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36: 1409-1431.
12. Harper JL, Ahmed I, Barclay G et al.: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. Br J Dermatol 2000; 142: 52-58.
13. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation „Sandimmun® Optoral 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen“. Stand: Juni 2022.
14. Ciclosporin A im Kinderformularium.DE: <https://www.kinderformularium.de>. Letzter Zugriff: 7. Oktober 2022.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2022-B-238**

**Kontaktdaten**

Name alle beteiligten Fachgesellschaften:

- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)
- Netzwerk für interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie (NipD) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Stand: 26.10.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Der aktuelle Behandlungsstandard in der o.g. Indikation besteht in der Verabreichung einer Systemtherapie mit dem Antikörper Dupilumab, der alters- und gewichtsadaptiert alle 14 Tage oder alle 30 Tage subkutan appliziert wird. Der Antikörper ist derzeit (Fachinformation September 2022) zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, sowie von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Eine Zulassung für Säuglinge und Kleinkinder im Alter  $\geq 6$  Monate und  $< 6$  Jahren wird in Kürze erwartet, wobei davon auszugehen ist, dass dann hier ebenfalls ausschließlich die schwere atopische Dermatitis, wie für die Altersgruppe 6-11 Jahren, in der Indikation genannt wird.

Das bedeutet, dass für Kinder bis zu 12 Jahren mit nur mittelschwerer atopischer Dermatitis, die auf eine topische Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung besteht, auf absehbare Zeit keine zugelassene systemische Medikation verordnet werden kann. Grundsätzlich ist für diese Altersgruppe zu fordern, aufgrund der Variationsbreite der individuellen Verläufe ggf. mit einer Spontanremission der atopischen Dermatitis länger als bei Jugendlichen und Erwachsenen topisch zu behandeln (standardmäßig mit topischen Glukokortikosteroiden der Klasse II und -wenn nicht ausreichend- der Klasse III sowie im Gesicht und in intertriginösen Hautarealen mit den topischen Immunmodulatoren Pimecrolimus oder Tacrolimus). Sprechen diese Therapien nicht an, ist die Anwendung von Dupilumab, in diesem Falle als Off-label-Verordnung, auch bei nur mittelschwerer atopischer Dermatitis der derzeitige Therapiestandard, wie u.a. aus aktuellen deutschen Registerdaten (TREATkids, unveröffentlicht) hervorgeht. In den USA wurde Dupilumab von der FDA zur Behandlung von Kindern in einem Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zugelassen.

Dupilumab hat ein standardisiertes Zulassungsverfahren durchlaufen, in dem in kontrollierten Phase 3 Studien die Wirksamkeit in den Altersgruppen der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren, der Kinder in der Altersgruppe 6-11 Jahren und der Kinder in der Altersgruppe von 6 Monaten bis 6 Jahren über 16 Wochen separat gezeigt wurde. Das Verträglichkeitsprofil war hier gut, als einzige häufigere Nebenwirkung traten in den genannten kontrollierten Studien okuläre und periokuläre Symptome (vor allem Blepharitis und Konjunktivitis) auf, die in der Regel einen milden Verlauf zeigten und topisch therapierbar waren.

## Kontaktdaten

Name alle beteiligten Fachgesellschaften:

- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)
- Netzwerk für interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie (NipD) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Stand: 26.10.2022

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Für die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren ist Upadacitinib in der Dosierung von 15 mg/Tag seit 2021 zur oralen Behandlung der der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis zugelassen und kann seitdem als Behandlungsstandard in solchen Fällen angesehen werden, bei denen ein besonders schneller Wirkungseintritt gewünscht wird, bei denen wiederholte Injektionstherapien nicht möglich sind (z. B. bei Spritzenphobie) oder bei denen zuvor Unverträglichkeiten gegen Dupilumab aufgetreten sind.

Die Substanz hat ein Zulassungsverfahren durchlaufen und es wurde in Phase 3 Studien eine ausreichend große Zahl von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren eingeschlossen, die mit Upadacitinib behandelt wurden. Die Substanz ist in der Regel gut verträglich, anders als bei Dupilumab sind allerdings das Auftreten von akneiformen Hautveränderungen sowie die Infektanfälligkeit erhöht, was sich u.a. im Auftreten von Hautinfektionen mit HerpesSimplex-Virus zeigt.

Der Antikörper Tralokinumab, derzeit zugelassen für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, wurde kürzlich von der EMA auch für die Altersgruppe 12-18 Jahre zugelassen. Die entsprechende Phase 3 Studie zur Wirksamkeit wurde bislang noch nicht als Vollpublikation vorgelegt. Es ist davon auszugehen, dass der Antikörper wie auch bei Erwachsenen hinsichtlich der Wirksamkeit zu Beginn der Behandlung etwas schwächer wirksam ist als Dupilumab, dann während des ersten Behandlungsjahres jedoch zu - auch zu einem Januskinase-Inhibitor - vergleichbaren Wirksamkeiten führt und in der Erhaltungsphase bei gutem Therapieansprechen wie bei Erwachsenen innerhalb der zugelassenen Indikation nach Woche 16 nur alle 4 Wochen appliziert werden muss, was für die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen vorteilhaft sein könnte. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Tralokinumab ist gut. In den publizierten Studien zu Erwachsenen traten – wie bei Dupilumab- als einzige häufigere Nebenwirkung okuläre und periokuläre Symptome (vor allem Blepharitis und Konjunktivitis) auf, die in der Regel einen milden Verlauf zeigten und topisch therapierbar waren.

## Literatur

1: Paller AS, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2022 Sep 17;400(10356):908-919.

2: Paller AS et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2020 Nov;83(5):1282-1293

3: Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Jan 1;156(1):44-56.

## Kontaktdaten

Name alle beteiligten Fachgesellschaften:

- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)
- Netzwerk für interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie (NipD) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Stand: 26.10.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

4: Silverberg JI, Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. J Am Acad Dermatol. 2020 Jun;82(6):1328-1336.

5: Reich K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2169-2181.

6: Guttman-Yassky E et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168.

7: Silverberg JI, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. Br J Dermatol. 2021 Mar;184(3):450-463.

8. Press Release 07.06.2022: FDA approves Dupixent® (dupilumab) as first biologic medicine for children aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2022/2022-06-07-20-45-00-2458243>

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

### **Dupilumab bei Kindern ab 2 Jahren und Jugendlichen**

Dupilumab soll bei AD in der Regel als Langzeittherapie eingesetzt werden.

Dupilumab soll bei Patienten mit AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, bei gleichzeitig bestehendem Asthma bronchiale oder bei gleichzeitig bestehender chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bevorzugt eingesetzt werden, für die ebenfalls Zulassungen vorliegen.

### **Upadacitinib bei Kindern ab 12 Jahren und Jugendlichen:**

Die Behandlung der AD mit JAK-Inhibitoren ist für die Langzeittherapie zugelassen, sollte aber bei besonderen Verlaufsformen (z B bei wiederkehrenden, vornehmlich saisonalen Verschlechterungen der AD) auch als Intervalltherapie eingesetzt werden

## Kontaktdaten

Name alle beteiligten Fachgesellschaften:

- *Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
- *Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)*
- *Netzwerk für interdisziplinäre pädiatrische Dermatologie (NipD) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)*

Stand: 26.10.2022

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

JAK-Inhibitoren sollten nicht bei vorbekannten Infektionsrisiken (insbesondere von viralen Infekten) eingesetzt werden. JAK-Inhibitoren sollen nicht bei vorbekannten thromboembolischen Ereignissen oder genetisch bedingten, erhöhten Thromboserisiken eingesetzt werden. JAK-Inhibitoren sollten nicht bei vorbekannten malignen Vorerkrankungen eingesetzt werden.

Upadacitinib soll bei Patienten mit AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, insbesondere auch bei gleichzeitig bestehender rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder ankylosierender Spondylitis und Colitis ulcerosa bevorzugt eingesetzt werden