

# 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):

Tralokinumab

Vom 6. Januar 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	10
4.	Verfahrensablauf.....	10
5.	Beschluss .....	13
6.	Anhang .....	17
6.1	Veröffentlichung im Anhang .....	17
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>20</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	20
2.	Bewertungsentscheidung.....	20
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
2.2	Nutzenbewertung .....	20
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>21</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	22
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	26
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	27
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	27
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29

5.1	Stellungnahme: LEO Pharma GmbH .....	29
5.2	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	38
5.3	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH .....	43
5.4	Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	46
5.5	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	52
5.6	Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH .....	57
5.7	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	65
5.8	Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH.....	71
5.9	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....	78
5.10	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	82
5.11	Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Thomas Werfel, Prof. Dr. Diamant Thaci und Dr. Ralph von Kiedrowski.....	86
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>101</b>
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 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**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tralokinumab ist der 15. Juli 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Juli 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2021 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 Tralokinumab 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 vorgetragene(n) Stellungnahmen 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<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tralokinumab 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 Tralokinumab (Adtralza) gemäß Fachinformation**

Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.01.2022):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
  - Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem) und Tacrolimus (moderates bis schweres atopisches Ekzem)
  - systemische Glukokortikoide (schweres Ekzem)
  - Ciclosporin (schwere atopische Dermatitis)
  - Antihistaminika
  - Dupilumab
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung 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)
  - Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab vom 17. Mai 2018 und 20. Februar 2020
  - Beschluss über Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): „Balneophototherapie bei atopischem Ekzem“ vom 20. März 2020
- 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.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Tralokinumab als kontinuierliche Therapie angewendet wird und folglich nur bei Erwachsenen infrage kommt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.

Für die vorliegende Patientenpopulation der Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt, steht als weitere Therapieoption der Wirkstoff Dupilumab zur Verfügung. Basierend auf dem Beschluss über die Nutzenbewertung vom 17. Mai 2018 konnte Dupilumab einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zeigen. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt Dupilumab eine adäquate Therapieoption für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommen, dar. Somit liegt Evidenz zum Vorteil für einen Wirkstoff vor, der sich inzwischen auch in der praktischen Anwendung bewährt hat.

Für Baricitinib wurde für Patientinnen und Patienten, mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen durch den G-BA mit Beschluss vom 6. Mai 2021 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichs-

therapie vorlagen. Für Upadacitinib wurde erst kürzlich eine Zulassung in der atopischen Dermatitis erteilt, es handelt sich dabei um eine neue Therapieoption, deren Stellenwert noch nicht beurteilbar ist. Daher werden diese beiden Wirkstoffe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

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

Bei Patienten, 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.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tralokinumab wie folgt bewertet:

#### Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, ist der Zusatznutzen für Tralokinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### **Begründung:**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tralokinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Studie. Zur Darstellung des medizinischen Nutzens legt er jedoch die beiden im Anwendungsgebiet durchgeführten placebokontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 vor. Aus diesen leitet er keinen Zusatznutzen ab. Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, vor dem Hintergrund der beiden Studien eine systematische Recherche für einen indirekten Vergleich zwischen Tralokinumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Placebo durchzuführen. Aus dieser Recherche identifiziert der pharmazeutische Unternehmer nach eigenen Angaben zunächst zwei randomisierte kontrollierte Studien (Studie mit Tralokinumab: ECZTRA 7; Studie mit Dupilumab: CHRONOS), die er jedoch nach der Bewertung der Ähnlichkeit der Patientenpopulation, der Begleitmedikation und der vorliegenden Auswertungszeitpunkte (Studie ECZTRA 7: 26 Wochen; Studie CHRONOS: 52 Wochen) als nicht geeignet einschätzt. Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, aus diesem Grund auf eine Darstellung eines indirekten Vergleichs zu verzichten. Einen Zusatznutzen von Tralokinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht der pharmazeutische Unternehmer somit insgesamt als nicht belegt an.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist nachvollziehbar. Bei den Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien, die eine Therapie mit Tralokinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, untersuchen. In beiden Studien wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Dupilumab nicht umgesetzt. Die Studien sind damit

übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Tralokinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Insgesamt legt der pharmazeutische Unternehmer somit weder direkt noch indirekt vergleichende Evidenz für die vorliegende Fragestellung vor, und er leitet keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tralokinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tralokinumab 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 des neuen Arzneimittels Adtralza mit dem Wirkstoff Tralokinumab, welches zugelassen ist zur Behandlung von „mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen“.

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

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Tralokinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pharmazeutische Unternehmer legt darüber hinaus auch keinerlei Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tralokinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tralokinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen 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). Den Angaben werden die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Dupilumab<sup>2</sup> im Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen zugrunde gelegt.

## **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 Adtralza (Wirkstoff: Tralokinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2022):

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

Bei Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung kein Ansprechen zeigen, soll ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung alle zwei Wochen weiter profitieren.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

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.

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.

Tralokinumab ist allein oder in Kombination mit topischen Kortikosteroiden und/oder topischen Calcineurininhibitoren zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen zugelassen. Der Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab kann ebenfalls sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch in Kombination mit topischen Kortikosteroiden und/oder topischen Calcineurininhibitoren eingesetzt werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für die Kombinationsarzneimittel ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

---

<sup>2</sup> Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tralokinumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13
	oder			
	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

### Verbrauch:

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					
Tralokinumab	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	13	26 x 150 mg
	oder				
	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	26,1	52,2 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg

### 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.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tralokinumab 150 mg	12 ILO	4 337,01 €	1,77 €	244,41 €	4 090,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4 337,01 €	1,77 €	244,41 €	4 090,83 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2021

### 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **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 27. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tralokinumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Juli 2021 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 Tralokinumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 22. November 2021 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 21. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. November 2021 14. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

Vom 6. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 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. Dezember 2021 (BAnz AT 28.01.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tralokinumab wie folgt ergänzt:**

## Tralokinumab

Beschluss vom: 6. Januar 2022  
In Kraft getreten am: 6. Januar 2022  
BANz AT 10.02.2022 B8

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Juni 2021):

Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Januar 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine geeigneten 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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen

ca. 52.000 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 Adtralza (Wirkstoff: Tralokinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Dezember 2021):

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

Bei Patientinnen und Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung kein Ansprechen zeigen, soll ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Einige Patientinnen und Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung alle zwei Wochen weiter profitieren.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tralokinumab	8 863,47 € - 17 795,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dupilumab	17 795,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Januar 2022 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 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Anhang**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses 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)  
Tralokinumab (Atopische Dermatitis)**

Vom 6. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 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. Dezember 2021 (BANz AT 28.01.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tralokinumab wie folgt ergänzt:

### **Tralokinumab**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Juni 2021):

Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Januar 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dupilumab (gegebenenfalls in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) und/oder topischen Calcineurin-inhibitoren (TCI))

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tralokinumab gegenüber Dupilumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine geeigneten 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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen

ca. 52 000 Patientinnen und Patienten

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



### 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 Adtralza (Wirkstoff: Tralokinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Dezember 2021):

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

Bei Patientinnen und Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung kein Ansprechen zeigen, soll ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Einige Patientinnen und Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung alle zwei Wochen weiter profitieren.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tralokinumab	8 863,47 € – 17 795,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dupilumab	17 795,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Januar 2022 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 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juli 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Tralokinumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Oktober 2021 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 Tralokinumab (Atopische Dermatitis) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tralokinumab (Atopische Dermatitis)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tralokinumab
- **Handelsname:** Adtralza
- **Therapeutisches Gebiet:** Atopische Dermatitis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Leo Pharma A/S

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

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

### ! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-07-15-D-710)

### Modul 1

(pdf 420,84 kB)

### Modul 2

(pdf 415,87 kB)

### Modul 3

(pdf 1,10 MB)

### Modul 4

(pdf 5,76 MB)

### Modul 4 Anhang

(pdf 18,03 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/717/>

15.10.2021 - Seite 1 von 4

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 6,56 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tralokinumab (Adtralza)

Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tralokinumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommen, ist

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

Stand der Information: April 2021

*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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2021 veröffentlicht:

#### Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 435,09 kB)

### Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2021
  - Mündliche Anhörung: 22.11.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.11.2021 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:

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

(doc 57,50 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 Ärztesellschaften 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 05.11.2021 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 - Tralokinumab - 2021-07-15-D-710*). 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 wird am 22.11.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.11.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Januar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. November 2021 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### 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
LEO Pharma GmbH	04.11.2021
Lilly Deutschland GmbH	19.10.2021
Novartis Pharma GmbH	27.10.2021
GSK - GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	29.10.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	01.11.2021
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	02.11.2021
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	04.11.2021
Almirall Hermal GmbH	05.11.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	04.11.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.11.2021
Prof. Dr. Matthias Augustin <sup>1</sup> und Prof. Dr. Thomas Werfel <sup>2</sup> für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)  <sup>1</sup> Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf <sup>2</sup> Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)  Prof. Dr. Diamant Thaçi <sup>3</sup> und Dr. Ralph von Kiedrowski <sup>4</sup> für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)  <sup>3</sup> Institut und Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck <sup>4</sup> Dermatologische Spezial- und Schwerpunkt-Praxis Selters und Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD e.V.)	06.11.2021

### 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
LEO Pharma GmbH						
Herr Dr. Macheleidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Hutt	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Link	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Aranyossy	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Maurer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Zschocke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Novartis Pharma GmbH						
Frau Florschütz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Lambertz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GSK - GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Weller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Ederle	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Sellenthin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Görgülü	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Frau Dr. Henke	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Scheumann	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Almirall Hermal GmbH						
Herr Dr. Diemert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Dykukha	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Rybak	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
"Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)"						
"Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)"						
Herr Prof. Dr. Augustin	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Werfel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr 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: LEO Pharma GmbH

Datum	04. November 2021
Stellungnahme zu	Tralokinumab / Adtralza Vorgangsnummer: 2021-07-15-D-710
Stellungnahme von	<i>LEO Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Am 14.07.2021 hat die LEO Pharma GmbH für den Wirkstoff Tralokinumab ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Tralokinumab ist für die folgende Indikation zugelassen:</p> <p><i>„Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen“ [1].</i></p> <p>Atopische Dermatitis, synonym auch Neurodermitis oder atopisches Ekzem, ist weltweit eine der häufigsten entzündlichen, chronischen Erkrankungen der Haut [2, 3]. Zentrale Pathomechanismen der atopischen Dermatitis sind eine Störung der epidermalen Hautbarriere sowie eine Dysregulation des Immunsystems, die zu chronischen Entzündungen der Haut führen [4, 5]. Die atopische Dermatitis manifestiert sich klinisch durch trockene Haut (Xerodermie), Rötungen (Erythema), Lichenifikation, offene, oft nässende Wunden, Schuppung und wiederkehrende ekzematöse Hautläsionen. Diese gehen meist mit starkem Juckreiz und häufig damit assoziierten Schlafstörungen einher [6-8]. All diese Symptome haben bedeutenden Einfluss auf die Morbidität, Lebensqualität, Produktivität sowie das psychische Wohlbefinden von betroffenen Patienten [9], die somit über viele Jahre höchsten Belastungen ausgesetzt sein können [10, 11].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tralokinumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Immunglobulin G4-Antikörper, der spezifisch an das Zytokin Interleukin-13 bindet.</p> <p>Der medizinische Nutzen von Tralokinumab zeigt sich in den im Dossier dargestellten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 anhand deutlicher Verbesserungen in der Endpunktkategorie Morbidität der Patienten im Hinblick auf die Besserung der Hautsymptome und eine Verringerung weiterer krankheitsassoziierter Symptome, wie Juckreiz und Schlafstörungen, sowie einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gleichzeitig bestätigt sich das bereits aus weiteren Studien mit Tralokinumab bekannte, sehr gute Sicherheitsprofil [12].</p> <p>Im Rahmen der Erhaltungstherapie bietet Tralokinumab erstmals die zulassungskonforme Option einer Streckung des Therapieintervalls. Statt der regulären Dosierung alle zwei Wochen kann die Behandlung bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers alle vier Wochen erfolgen [1].</p> <p>Tralokinumab stellt eine wirksame, zur kontinuierlichen Anwendung vorgesehene Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil dar. Somit kann Tralokinumab einen wichtigen Beitrag leisten, den nach wie vor hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis zu decken.</p> <p>Die Nutzenbewertung (Verfahrensnummer: D-710) bezieht sich explizit auf Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, da dies</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Anwendung von Tralokinumab entspricht. Für diese Patientenpopulation hat der G-BA „Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Das Verfahren startete am 15.07.2021. Die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 15.10.2021 veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1218, Auftrag A21-94).</p> <p>Im Folgenden nimmt LEO Pharma Stellung zur Größe der Zielpopulation von Tralokinumab.</p>	
<p><b>Größenbestimmung der Zielpopulation von Tralokinumab:</b></p> <p>Laut Bewertung des IQWiG stellt die im Dossier angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Tralokinumab von 51.622 - 53.036 Patienten „eher eine Überschätzung dar, da davon auszugehen ist, dass die Angabe auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht in Betracht kommt“ [13].</p> <p>Die aus dem Bewertungsverfahren für Dupilumab vorliegende Evidenz, damals noch bezogen auf Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, verweist auf eine Gesamtzielpopulation von ca. 52.000 Patientinnen und Patienten (siehe G-BA-Beschluss zu Dupilumab vom 17.05.2018) [14]. Grundsätzlich kann aufgrund der Herleitung auf Basis von Routinedatenanalysen bis zum Jahr 2016 davon ausgegangen werden, dass sich in der Gesamtzielpopulation auch einzelne Patienten befanden, die heutzutage nicht mehr der Zielpopulation von Tralokinumab zuzuweisen wären. Im Beschluss des</p>	<p>Den Angaben zur Patientenpopulation werden die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Dupilumab im Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA zu Baricitinib vom 06.05.2021 wurde, analog zu Dupilumab, eine Patientenzahl von ca. 52.000 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, festgeschrieben [15].</p> <p>LEO Pharma kann einerseits die Einschätzung des IQWiG nachvollziehen, wonach eine Zuordnung aller mit der Routinedatenanalyse von 2016 ermittelten Patienten zur heutigen Zielpopulation eine geringfügige Überschätzung darstellen könnte.</p> <p>Andererseits bestand bzw. besteht teilweise bis heute eine Unterversorgung der Patienten im Bereich der systemischen Therapie der atopischen Dermatitis [16]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass Patienten zukünftig verstärkt mit den nun im Anwendungsgebiet verfügbaren, modernen und wirksamen kontinuierlichen systemischen Therapieoptionen behandelt werden. Dies würde wiederum zu einer Unterschätzung der heutigen Zielpopulation auf Basis der historischen Verordnungsdaten führen.</p> <p>In der Bewertung des IQWiG wird vor allem die Zugehörigkeit derjenigen Patienten, die in der Routinedatenanalyse von 2016 systemische Glukokortikoide mehr als 180 Tage vor dem letzten Verordnungszustand erhalten haben, zu der heutigen Zielpopulation in Frage gestellt. Laut IQWiG ist „<i>davon auszugehen, dass für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten keine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist</i>“ [13], diese Patienten wären demzufolge nicht der Zielpopulation von Tralokinumab zuzuordnen.</p> <p>Dabei ist jedoch anzumerken, dass zur Analyse dieser Patienten auf verordnungsfreie Intervalle zurückgegriffen wird. Diese Analyse ist mit</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer großen Unsicherheit behaftet, da das Fehlen von Verordnungen im Beobachtungszeitraum nicht gleichbedeutend ist mit einem Aussetzen der Therapie oder gar mit der Schlussfolgerung, es läge kein therapeutischer Bedarf vor. Oftmals wird zudem die reale Reichweite der zuvor verordneten Arzneimittel(packungen) falsch eingeschätzt, was eine Bestimmung von tatsächlich intendierten „Therapiepausen“ oder therapiefreien Zeiträumen erschwert.</p> <p>Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei dieser in Frage stehenden Population um Patienten handelt, die aus zuweilen persönlichen Sicherheitserwägungen nicht auf weitere Behandlungen mit systemischen Glukokortikoiden oder Ciclosporin zurückgreifen wollten oder konnten und daher aufgrund mangelnder therapeutischer Alternativen zeitweilig ohne Systemtherapie auskommen mussten.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Aspekte geht LEO Pharma davon aus, dass die damals ermittelte Gesamtpopulationsgröße in guter Näherung heute der Populationsgröße der Zielpopulation von Tralokinumab entspricht und für die Bewertung von Tralokinumab ebenfalls die Zahl von ca. 52.000 Patienten in der Zielpopulation übernommen werden sollte.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma 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)
	Keine Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung	

## Literaturverzeichnis

1. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD (2018): Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*; 4(1):1.
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(5):657-82.
4. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield LF (2017): Atopic dermatitis: pathogenesis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 36(3):100-3.
5. Boguniewicz M, Leung DY (2011): Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological reviews*; 242(1):233-46.
6. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0], AWMF-Registernummer: 013-027. [Zugriff: 03.06.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-027.html>.
7. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M (2011): Management of itch in atopic dermatitis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 30(2):71-86.
8. Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica, Suppl* 92: 44-47;
9. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, et al. (2002): Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol*; 41(3):151-8.
10. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. (2012): Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*; 380(9859):2197-223.
11. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. (2012): Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*; 380(9859):2163-96.
12. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. (2021): Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*; 184(3):437-49.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1218; Tralokinumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 18.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/717/#nutzenbewertung>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab; Verfahrensnummer D-328. [Zugriff: 12.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf).

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis); Verfahrensnummer D-599. [Zugriff: 17.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06\\_AM-RL-XII\\_Baricitinib\\_D-599.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599.pdf).
16. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K, Techniker Krankenkasse (2021): Neurodermitisreport - Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2016 bis 2019. [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2099726/179615dc18521208dce8c3c1992e776a/neurodermitisreport-2021-langfassung-data.pdf>.

## 5.2 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	19.10.2021
Stellungnahme zu	Tralokinumab – Atopische Dermatitis IQWiG-Berichte – Nr. 1218 (Auftrag A21-94; Version 1.0; Stand: 13.10.2021)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.10.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Tralokinumab (Adtralza®) in der Indikation der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1].</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Tralokinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vorliegen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tralokinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt [1].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Baricitinib (Olumiant®), welches in der Europäischen Union im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis zugelassen ist [2], Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	-

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p><b>Schätzung der Anzahl der Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist</b></p> <p>Im IQWiG-Bericht wird die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) angegebene Anzahl von Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, als überschätzt bewertet. Als Begründung wird aufgeführt, dass auch solche Patienten vom pU berücksichtigt wurden, denen systemische Glukokortikoide vor <math>\geq 180</math> Tagen vor dem letzten Verordnungszustand verordnet wurden [3]. Es sei gemäß IQWiG davon auszugehen, dass für einen Teil dieser Patienten keine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p> <p><u>Stellungnahme von Lilly:</u></p> <p>Der Grund für die Nicht-Verordnung von System-Therapeutika (bei Therapieklasse IVa speziell systemische Glukokortikosteroide) liegt nicht in einem leichteren Krankheitsverlauf begründet. Vielmehr wird die Ursache in der unzureichenden Wirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen der jeweiligen konventionellen System-Therapeutika gesehen [3]. Diese Annahme wird dadurch bekräftigt, dass die Patienten nach wie vor rezeptpflichtige topische Arzneimittel bis hin zu TCS Klasse IV und Calcineurin-Inhibitoren erhalten und einen Facharzt aufsuchen. Die kurzfristige Systemtherapie scheint bei den Patienten also zu keiner ausreichenden Krankheitskontrolle geführt zu haben. Da die</p>	<p>Den Angaben zur Patientenpopulation werden die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Dupilumab im Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugrunde gelegt.</p>

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)
topischen Glukokortikoide und Calcineurin-Inhibitoren nicht für eine mittel- bzw. langfristige Therapie zugelassen sind, ist nicht davon auszugehen, dass diese Patienten längerfristig ausreichend mit diesen Therapien versorgt sind. Dies legt den Schluss nahe, dass die überwiegende Mehrheit dieser Patienten für eine langfristige Systemtherapie infrage kommt.	

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
TCS	Topische Kortikosteroide
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

## Literaturverzeichnis

[1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1218. Tralokinumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online Zugriff: 19. Oktober 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4954/576a73766e927b58bcf6600d699fcffd/2021-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tralokinumab\\_D-710.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4954/576a73766e927b58bcf6600d699fcffd/2021-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Tralokinumab_D-710.pdf)

[2] Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation für Olumiant®. [online]. (Stand Dezember 2020). 2020.

[3] Sanofi-Aventis Deutschland. Dupilumab (Dupixent); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3A. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2203/539b71ad156e0d34ced3c5aad967e52a/2017-12-01\\_Modul3A\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2203/539b71ad156e0d34ced3c5aad967e52a/2017-12-01_Modul3A_Dupilumab.pdf)

### 5.3 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	27.10.2021
Stellungnahme zu	Tralokinumab / Adtralza®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.07.2021 hat auf Grundlage des von Leo Pharma A/S eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Tralokinumab (atopische Dermatitis) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 15.10.2021 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1218) zur Dossierbewertung von Tralokinumab (atopische Dermatitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</b> Der G-BA hat die zVT Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) festgelegt. Dieser Festlegung ist nicht zu entnehmen in welchen Fällen eine Behandlung mit TCS oder TCI erforderlich ist, um die zVT korrekt umzusetzen. Um die Durchführung von Studien für die frühe Nutzenbewertung zu erleichtern wäre es wünschenswert, wenn der G-BA hier die Bedingungen für einen Einsatz von TCS und TCI und die bevorzugten Präparate näher spezifizieren würde. Ist dies dem behandelnden Arzt zu überlassen, so wäre ein entsprechender Hinweis hilfreich.	Auch bei einer dauerhaften bzw. kontinuierlichen systemische Therapie können topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4 und der Calcineurin-Hemmer (TCI) Tacrolimus zusätzlich als topische Therapieoptionen für einzelne Läsionen oder in einem begrenzten Zeitraum angezeigt sein.
Abkürzungen: zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie, TCI: topische Calcineurininhibitoren, TCS: topische Glukokortikoide	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 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:	

#### 5.4 Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	<< 29.10.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Tralokinumab/Adtralza >>
Stellungnahme von	<< <i>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. Oktober 2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Tralokinumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG (GSK) äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Tralokinumab als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist. GSK hat mit Otilimab ebenfalls einen Wirkstoff in der Pipeline, der zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis in Frage kommt.</p>	
<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tralokinumab wurde durch den G-BA „Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)“ definiert. Dupilumab erhielt am 26. September 2017 die Zulassung für die Therapie der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p> <p>GSK befürwortet die Festlegung dieser zVT und sieht Dupilumab als einen neuen Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet, da</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dupilumab in mehreren klinischen Studien belegt wurde und entsprechend in den wesentlichen Leitlinien bereits mit starkem Konsens für die Behandlung der Neurodermitis empfohlen wird (<sup>1</sup>Werfel, et al., 2020;<sup>2</sup>Wollenberg, et al., 2020).</p>	
<p>Auf S. 1, sowie im Anhang B auf S. 20 führt das IQWiG die Einbindung von externen Sachverständigen, sowie von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen auf (<sup>3</sup>IQWiG, 2021).</p> <p>Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.</p> <p>GSK befürwortet die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen in allen Dossierbewertungen. Aus Sicht von GSK unterliegen Dossierbewertungen ohne Rückmeldungen aus Patientensicht grundsätzlich einem erhöhten, potenziellen Verzerrungspotential, vor allem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 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:	

## Literaturverzeichnis

1. Werfel T; Heratizadeh A; Aberer W; Ahrens F; Augustin M; Biedermann T, et al. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur 2. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. AWMF online: AWMF 4 Leitlinienregister Nr. 013/027, 2020: S2k. 2020.
2. Wollenberg A; Flohr C; Simon D; Cork MJ; Thyssen JP; Bieber T, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection and atopic dermatitis. 2020; 34(6): e241-e2.
3. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tralokinumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V 2021 29.10.2021. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4954/2021-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tralokinumab\\_D-710.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4954/2021-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Tralokinumab_D-710.pdf).

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

Datum	01.11.2021
Stellungnahme zu	Tralokinumab (Adtralza®)
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG Mainzer Straße 81 65198 Wiesbaden</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2021 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tralokinumab (Adtralza®) (Leo Pharma A/S) in der Indikation atopische Dermatitis veröffentlicht (<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/717/#nutzenbewertung">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/717/#nutzenbewertung</a>). Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG nach §35a SGB V (IQWiG-Bericht-Nr. 1218)</p> <p>Das für Tralokinumab zugelassene Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>Der G-BA hat folgende Zielpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie für das Indikationsgebiet festgelegt:</p> <p>Tralokinumab wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für die Zielpopulation Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (Topical Corticosteroids, TCS) und/oder topischen Calcineurin-inhibitoren (TCI)) fest.</p> <p>Nachfolgend nimmt AbbVie Stellung zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p><b>Originalwortlaut:</b> Dossierbewertung, A21-94, S. 3</p> <p>„Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Tralokinumab als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.“</p> <p><b>Originalwortlaut:</b> Modul 3A, S. 7</p> <p>„In Übereinstimmung mit dem letzten, durch den G-BA im April 2021 erfolgten Beratungsgespräch [4] wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Dossier folgendermaßen festgelegt:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tralokinumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) und/oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI))“</li></ul> <p><b>Anmerkung von AbbVie:</b></p> <p>AbbVie begrüßt die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Damit werden die jüngsten Entwicklungen bei der Therapie der atopischen Dermatitis einbezogen und berücksichtigt, ob</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel um eine dauerhaft/kontinuierliche Therapie handelt. Neben Dupilumab kommen derzeit keine anderen kontinuierliche systemische Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die sich für eine kontinuierliche systemische Therapie eignen, in Frage. Wirkstoffe wie Glukokortikoide, Tacrolimus oder Ciclosporin, die in früheren Verfahren u. a. als zweckmäßige Vergleichstherapien definiert waren, sind laut Fachinformation und/oder Leitlinien nicht als Dauertherapien anzusehen. Daher unterstützt AbbVie die Entscheidung des G-BA bei der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Dupilumab.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 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:	

## 5.6 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	22.10.2021
Stellungnahme zu	Tralokinumab / Adtralza® (2021-07-15-D-710)
Stellungnahme von	<i>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Baricitinib in der Behandlung der atopischen Dermatitis als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexat (metex<sup>®</sup>, MTX medac, Methotrexat medac, Trexject<sup>®</sup>) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertipen [1] [2] [3] [4] [5].</li> </ul> <p>Die vorgenannten Wirkstoffe bzw. Arzneimittel werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers LEO Pharma GmbH bzw. LEO Pharma A/S [6] [7] [8] und direkt oder als „systemische Therapie“ indirekt in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [9] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [10] angeführt.</p>	-
<p>2) Der Wirkstoff Methotrexat wird weltweit zur Behandlung von atopischer Dermatitis eingesetzt [11] [12] [13], ist in den deutschen und europäischen Behandlungsleitlinien angeführt [14] [15] [16] sowie Bestandteil der systemischen Vor- und Rescue-Therapien der durch den pharmazeutischen Hersteller vorgelegten ECZTRA-Studien [7] [8].</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>3) Das in der europäischen und nationalen Leitlinie dargestellte Stufenschema der Behandlung der Neurodermitis [14] [15] empfiehlt in Stufe 4 eine systemische immunmodulierende Therapie und führt beispielhaft Ciclosporin an.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;"><b>Stufe 4:</b> Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme oder Ekzeme, die mit topischen Maßnahmen alleine nicht ausreichend behandelbar sind</td> <td style="padding: 5px;">Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen +  Systemische immunmodulierende Therapie (mit Dupilumab oder Ciclosporin oder ggf. off label Therapeutika)*</td> </tr> </table> </div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;">  </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;"><b>Stufe 3:</b> Moderate Ekzeme</td> <td style="padding: 5px;">Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + höher potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***</td> </tr> </table> </div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;">  </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;"><b>Stufe 2:</b> Leichte Ekzeme</td> <td style="padding: 5px;">Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + Niedriger potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***</td> </tr> </table> </div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;">  </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;"><b>Stufe 1:</b> Trockene Haut</td> <td style="padding: 5px;">Topische Basistherapie  Vermeidung oder Reduktion von Triggerfaktoren</td> </tr> </table> </div>	<b>Stufe 4:</b> Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme oder Ekzeme, die mit topischen Maßnahmen alleine nicht ausreichend behandelbar sind	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen +  Systemische immunmodulierende Therapie (mit Dupilumab oder Ciclosporin oder ggf. off label Therapeutika)*	<b>Stufe 3:</b> Moderate Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + höher potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***	<b>Stufe 2:</b> Leichte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + Niedriger potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***	<b>Stufe 1:</b> Trockene Haut	Topische Basistherapie  Vermeidung oder Reduktion von Triggerfaktoren	
<b>Stufe 4:</b> Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme oder Ekzeme, die mit topischen Maßnahmen alleine nicht ausreichend behandelbar sind	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen +  Systemische immunmodulierende Therapie (mit Dupilumab oder Ciclosporin oder ggf. off label Therapeutika)*								
<b>Stufe 3:</b> Moderate Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + höher potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***								
<b>Stufe 2:</b> Leichte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + Niedriger potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***								
<b>Stufe 1:</b> Trockene Haut	Topische Basistherapie  Vermeidung oder Reduktion von Triggerfaktoren								

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beispielhaft heißt jedoch mitnichten ausschließlich. Die therapeutische Versorgungsrealität ist hingegen mit folgendem Zitat wirklichkeitsnäher beschrieben: „Cyclosporine and methotrexate are the two preferred first-line immunosuppressive treatments in atopic dermatitis.“ <b>[18]</b></p> <p>Daher ist nach Einschätzung von Medac und nach den aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften unabdingbar, dass ein Nutzenbewertungsverfahren zur Behandlung der atopischen Dermatitis eine angemessene Darstellung und Bewertung des Wirkstoffes Methotrexat beinhaltet.</p>	
<p>4) Nachdem im Nutzenbewertungsverfahren zu Baricitinib (Vorgangsnummer 2020-11-15-D-599) eine differenzierende Unterscheidung der zugelassenen Indikation in eine kontinuierliche und eine nicht kontinuierliche Behandlung eingeführt wurde, legt das pharmazeutische Unternehmen dar, dass nach seinem Verständnis „die beiden Populationen als identisch anzusehen“ seien <b>[19]</b>. Leider werden in diesem Verfahren keine diese These unterstützenden Versorgungsdaten vorgelegt.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>5) Medac hätte sich sowohl von LEO als auch vom G-BA und IQWiG eine Auseinandersetzung mit folgender therapeutischen Einschätzung erhofft: “When topical treatment and phototherapy fail, systemic immunosuppressive therapies are required. The most widely used agents are ciclosporin, azathioprine, methotrexate, and mycophenolate mofetil. With the exception of ciclosporin, which is licensed for short-term treatment of severe refractory atopic dermatitis in many European countries, these agents are used off-label.” <b>[20]</b> Leider können wir hierzu wenig bis nichts finden, so dass die bisher in diesem</p>	<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verfahren vorgelegten Unterlagen keine sachgerechte Hilfe für Patienten wie die sie behandelnden Ärzte bietet.	
6) Medac bedauert, dass weder der pharmazeutische Unternehmer noch das IQWiG einen indirekten Vergleich oder eine Netzwerkanalyse vorgelegt haben wie DRUCKER et al. [21].	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung ergibt sich kein Anpassungsbedarf.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

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:	

## Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN Injektionslösung im Fertigen, Wedel Juli 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [6] LEO Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tralokinumab / Adtralza®. Modul 3A, o.O. 2021
- [7] LEO Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tralokinumab / Adtralza®. Modul 4A, o.O. 2021
- [8] LEO Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tralokinumab / Adtralza®. Anhang 4G zu Modul 4A, o.O. 2021
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss, 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: 2020-B-402 Tralokinumab, o.O. 2021
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Tralokinumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2021 (= IQWiG-Berichte Nr. 1218)
- [11] Deleuran M & Vestergaard C, Therapie der schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, JDDG 2012;10:399-406
- [12] Reich K et al., Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. J Dtsch Dermatol Ges. 2012;10:363-370
- [13] Warren RB et al., British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. Br J Dermatol. 2016;175:23-44
- [14] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Werfel T et al.), Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k, Aktualisierung Systemtherapie: 02/2020, o.O. 2021
- [15] Wollenberg 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;32:657-682
- [16] Wollenberg 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;32:850-878
- [17] Sawangjit R et al., Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 9. Art. No.: CD013206

- [18] Law Ping Man S et al., Drug survival and postdrug survival of first-line immunosuppressive treatments for atopic dermatitis: comparison between methotrexate and cyclosporine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Feb 14. [Epub ahead of print]
- [19] LEO Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tralokinumab / Adtralza®. Modul 1, o.O. 2021
- [20] Weidinger S & Novak N., Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-1122
- [21] Drucker AM et al., Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156:659–667

-

## 5.7 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	01.11.2021
Stellungnahme zu	Tralokinumab / Adtralza
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 möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Tralokinumab (Adtralza®) im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen zu folgendem Punkt Stellung nehmen.	-

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 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)
Modul 3 A  S. 20	<p><b>Anti-Drug-Antibodies</b></p> <p>Hintergrund: Auf Seite 20 des Modul 3 A wird erwähnt: „Ein grundsätzliches Problem beim langfristigen Einsatz von therapeutischen Antikörpern ist die Bildung von anti-drug-antibodies, welche die Wirksamkeit im Zeitverlauf beeinträchtigen können. So wurde auch im Rahmen der Dupilumab-Studien (SOLO 1, SOLO 2 und CHRONOS) das Auftreten von anti-drug-antibodies beobachtet“.</p> <p>Anmerkung: Sanofi möchte hierzu anmerken, dass Dupilumab, wie alle therapeutischen Proteine, zwar potenziell eine Immunogenität hervorrufen kann, aber dass dies kein ausgeprägtes Problem darstellt.</p> <p>Für die aktuellen Erkenntnisse bezüglich ADA (Anti-Drug-Antibody)-Reaktionen verweist Sanofi auf die aktuelle Fachinformation [1, 2]:</p>	Die Anmerkungen 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ADA-Reaktionen waren im Allgemeinen nicht mit einer Auswirkung auf die Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit von Dupilumab assoziiert.</p> <p>Etwa 5 % der Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma oder CRSwNP, die Dupilumab 300 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.</p> <p>Vergleichbare ADA-Reaktionen wurden bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis beobachtet, die mit Dupilumab bis zu 3 Jahre in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) behandelt wurden.</p> <p>Unabhängig von Alter oder Population wurden ungefähr 2 bis 4 % der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und etwa 1 % wies neutralisierende Antikörper auf.</p> <p>Weniger als 1 % der Patienten, die Dupilumab in einer zugelassenen Dosierung erhielten, zeigten eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war.</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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

[1] sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juni 2021. URL: <http://www.fachinfo.de>.

[2] sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juni 2021. URL: <http://www.fachinfo.de>.

## 5.8 Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH

Datum	05. November 2021
Stellungnahme zu	Tralokinumab/Adtralza®
Stellungnahme von	<i>Almirall Hermal GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Almirall Hermal GmbH (Almirall) erforscht und vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation atopische Dermatitis und nimmt zum Verfahren Tralokinumab/Adtralza® (2021-07-15-D-710) Stellung.</p>	
<p><b>Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der eingeschlossenen Zielpopulation</b></p> <p>Das Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel Adtralza® mit dem Wirkstoff Tralokinumab lautet: „Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.“ [1]</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Tralokinumab ist wie folgt definiert:</p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tralokinumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommen, ist</p> <p>Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)“</p> <p>Die Indikation von Dupilumab, als Dupixent® in Deutschland verfügbar, lautet:</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Tralokinumab als kontinuierliche Therapie angewendet wird und folglich nur bei Erwachsenen infrage kommt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„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.“ [2]</p> <p>Es bleibt festzustellen, dass sich die Indikationen beider Wirkstoffe für Erwachsene entsprechen, d.h. sie sind angezeigt bei Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p> <p>Die Definition der Zielpopulation der zVT entspricht allerdings nur eingeschränkt dieser Indikation: die Zielpopulation wird durch die Formulierung „die für eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommen“ offenbar anders definiert. Diese Einschränkung bewirkt im Rahmen der Nutzenbewertung auch eine Einschränkung in der Größe der Zielpopulation. ([3], Kap 3.1.3.)</p> <p>Aus Sicht von Almirall ist eine Einschränkung der Zielpopulation im Rahmen der zVT-Definition nicht mehr zeitgemäß.</p> <p>Die mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis stellt eine schwerwiegende chronisch entzündliche Erkrankung mit relevanter Komorbidität dar. Die atopische Dermatitis ist eine systemische Erkrankung, die Kontrolle systemischer Inflammation und der Hautsymptome ist daher ein wichtiges therapeutisches Ziel. Krankheitsschübe sind schwer zu antizipieren und können schnell progredient verlaufen. Die Schubfrequenz ist mit der Schwere der atopischen Dermatitis engverbunden. Daher ist bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eine kontinuierliche Therapie geboten [4].</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Aktualisierung der S2k-Leitlinie „Systemtherapie bei Neurodermitis“ [5] wird dargelegt, dass Dupilumab dann für die Behandlung mittelschwer bis schwer ausgeprägter Neurodermitis indiziert ist, wenn diese mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelbar ist.</p> <p>Da mit den modernen Biologika erstmals Medikamente zur Verfügung standen, die bei mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis, die als chronische Erkrankung definiert ist, dauerhaft eingesetzt werden können, ist die Einschränkung auf Patienten, die für eine dauerhaft/kontinuierliche Anwendung in Betracht kommen, obsolet. Bis zur Einführung der Biologika standen nur systemische Wirkstoffe zur Verfügung, deren Nutzen/Risiko-Profil einen dauerhaften Einsatz nicht erlaubt haben bzw. heute erlauben und wird daher auch im Versorgungsalltag gemäß den Aussagen der klinischen Experten zunehmend eine untergeordnete Rolle spielen [6].</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kap 3.1.3  Seite 9	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der IQWiG-Bericht stellt fest, dass die Populationsangaben durch den Hersteller überschätzt seien, da sich unter der hergeleiteten Population Patienten befänden, für die keine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt sei.</p> <p>Da die Empfehlung für Dupilumab für Patienten gilt, die mit Topika nicht ausreichend kontrolliert werden können und die Indikation für Tralokinumab gleichlautend ist, ist diese Einschränkung, wie zuvor unter den allgemeinen Aspekten ausgeführt, obsolet und daher eine Überschätzung der Zielpopulation damit nicht begründbar.</p> <p>Angesichts der im Februar 2021 im „Neurodermitisreport“ in der dortigen Tabelle 2 prognostizierten rund 287 000 schwer betroffenen Erwachsenen ist eher von einer Unter- statt Überschätzung der Patientenzahl auszugehen [7].</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Den Angaben zur Patientenpopulation werden die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Dupilumab im Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>  Die Anmerkung, die Zielpopulation sei unterschätzt, ist zu streichen. Die Angaben sollten als „unsicher“ eingestuft werden.	

## Literaturverzeichnis

1. LEO Pharma A/S (2021). Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2021. [Zugriff: 01.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi Genzyme (2021). Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juli 2021. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: [www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1218 Tralokinumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 13.10.2021. [Zugriff: 01.11.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4954/2021-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tralokinumab\\_D-710.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4954/2021-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Tralokinumab_D-710.pdf).
4. Silverberg J. I. (2019). Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*;123(2):144-51.
5. AWMF (2020). Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. Entwicklungsstufe: S2k. AWMF-Registernummer: 013-027. [Zugriff: 01.11.2021]. URL: [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027I\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2020-06.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-027I_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V - Wirkstoff Baricitinib (D-599). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 23. März 2021 von 10:00 Uhr bis 11:13 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 01.11.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-608/2021-03-23\\_Wortprotokoll\\_Baricitinib\\_D-599.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-608/2021-03-23_Wortprotokoll_Baricitinib_D-599.pdf).
7. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K (2021). Neurodermitisreport: Prävention, Versorgung und Innovation. [Zugriff: 01.11.2021]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2099726/179615dc18521208dce8c3c1992e776a/neurodermitisreport-2021-langfassung-data.pdf>.

## 5.9 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	05. November 2021
Stellungnahme zu	Tralokinumab / Adtralza
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Tralokinumab wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>Die atopische Dermatitis ist eine häufige entzündliche, chronischen Erkrankung der Haut. Sie äußert sich durch trockene Haut, Rötungen, offene und oftmals nässende Wunden, Schuppung und wiederkehrende ekzemartige Hautläsionen. Sie geht mit starkem Juckreiz einher, der so ausgeprägt sein kann, dass bspw. die Schlafqualität stark beeinträchtigt ist. Die Erkrankung kann somit das psychische Wohlbefinden der Betroffenen stark beeinflussen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zeigen, dass Tralokinumab eine wirksame Therapieoption mit einem gutem Sicherheitsprofil darstellt. Mit Tralokinumab ist zudem eine Streckung des Therapieintervalls im Rahmen der Erhaltungstherapie möglich, was patientenindividuelle Optionen für die Versorgung bietet.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)



## 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:	

### 5.10 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	5.11.2021
Stellungnahme zu	Tralokinumab (Adtralza)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2021 eine Nutzenbewertung zu Tralokinumab (Adtralza) von Leo Pharma A/S veröffentlicht.</p> <p>Tralokinumab ist zugelassen zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie mit Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein Zusatznutzen wird vom Hersteller nicht beansprucht, da keine Studien mit einem direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Die Ergebnisse der Tralokinumab-Studien zur früheren zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell optimierte Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie) werden vom Hersteller ergänzend dargestellt.</p>	-
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist 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</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Tralokinumab ergibt sich kein Anpassungsbedarf.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 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:	

**5.11 Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Thomas Werfel, Prof. Dr. Diamant Thaci und Dr. Ralph von Kiedrowski**

Datum	05.11.2021
Stellungnahme zu	TRALOKINUMAB IQWiG Bericht A21-94 Vorgangsnummer 2021-07-15-D-710
Gemeinsame Stellungnahme von	<p style="text-align: center;"><b>Prof. Dr. Matthias Augustin<sup>1</sup></b> und <b>Prof. Dr. Thomas Werfel<sup>2</sup></b> für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)</p> <p style="text-align: center;"><i><sup>1</sup>Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf</i></p> <p style="text-align: center;"><i><sup>2</sup>Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)</i></p> <p style="text-align: center;"><b>Prof. Dr. Diamant Thaci<sup>3</sup></b> und <b>Dr. Ralph von Kiedrowski<sup>4</sup></b> für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</p> <p style="text-align: center;"><i><sup>3</sup>Institut und Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck</i></p> <p style="text-align: center;"><i><sup>4</sup>Dermatologische Spezial- und Schwerpunkt-Praxis Selters und Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD e.V.)</i></p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Dossierbewertung des IQWiG (Auftragsnummer A21-94; Vorgangsnummer 2021-07-15-D-710) zur Behandlung der Neurodermitis bei Erwachsenen mit Tralokinumab.</p> <p>Das vorgelegte Nutzendossier zu Tralokinumab betrifft die Versorgung der Neurodermitis in Deutschland. Neurodermitis (auch atopische Dermatitis oder atopisches Ekzem genannt) ist eine in Deutschland häufige chronisch-entzündliche Hautkrankheit, die mit einer erheblichen Krankheitslast, ausgeprägten Einbußen an Lebensqualität und einem potentiell lebenslangen Verlauf einhergeht. Sie weist unter Berücksichtigung von Primar- und Sekundärdatenanalysen eine Jahresprävalenz von etwa 10% bei Kindern und Jugendlichen sowie 1,7% bei Erwachsenen auf<sup>3,10, 12</sup>. Somit sind in Deutschland jährlich etwa 1,2 Mio. Erwachsene und 1,3 Mio. Kinder entsprechend 2,5 Mio. Personen pro Jahr betroffen. Die Lebenszeitprävalenz nach Eigenangabe betrug in der DEGS1-Studie 3,5%<sup>4</sup>.</p> <p>Nach neueren GKV-Daten des IVDP und der Techniker Krankenversicherung 2021<sup>5</sup> beträgt die Einjahres-</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

<sup>3</sup> Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. Br J Dermatol 2011; 165 (4): 865-873.

<sup>4</sup> Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013 May;56(5-6):698-706.

<sup>5</sup> Augustin M, Glaeske G, Hagenström K. Neurodermitisreport. Prävention, Versorgung und Innovation. Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 2021. PDF-Download unter [www.cvderm.de](http://www.cvderm.de); letzter Zugriff 18.04.2021

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsprävalenz der atopischen Dermatitis insgesamt etwa 4,2%, davon 3,3% bei Erwachsenen und 8,4% bei Kindern und Jugendlichen bis 20 Jahren. Damit hätten in Deutschland jährlich etwa 2,2 Mio. Erwachsene und 1,4 Mio. Kinder entsprechend 3,6 Mio. Personen pro Jahr eine Behandlungsdiagnose. Unter den 2,2 Mio. Erwachsenen weisen etwa 10-15% und somit mindestens 220.000 Personen eine mittelschwere bis schwere Form der atopischen Dermatitis auf, für die eine Systemtherapie erwogen werden muss.</p> <p>Die Einbußen der Lebensqualität sind bei den Betroffenen im Durchschnitt höher als bei den meisten anderen Hautkrankheiten wie auch bei vielen anderen chronischen internistischen Krankheiten wie Diabetes, Arthritis, Herzkrankheiten oder Hypertonus. So lag der EQ-5D-VAS von Personen mit Neurodermitis in Deutschland bei 63,6± 22,0 und damit weitaus niedriger als bei den meisten anderen chronischen Krankheiten<sup>16</sup>.</p> <p>Signifikante klinische Prädiktoren der eingeschränkten Lebensqualität sind Pruritus, Gesichtsbefall, Xerosis, die betroffene Fläche, Genitalbefall sowie Schlafstörungen<sup>6</sup>. Weitere signifikante Prädiktoren des Verlustes an Lebensqualität waren nach einer weiteren deutschen Studie neben dem Juckreiz auch der Gesamt-Schweregrad (SCORAD) sowie soziale Ängste, Hilflosigkeit und fehlende</p>	

<sup>6</sup> Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Kornek T, Purwins S, Augustin M: Willingness to Pay and Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis. Arch Dermatol Res 2014; 306 (3): 279-286.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsbewältigung<sup>7</sup>. Auch die Willingness-to-pay (Zahlungsbereitschaft) ist bei Personen mit Neurodermitis höher als bei den anderen vorgenannten Erkrankungen<sup>6</sup>.</p> <p>Wichtige Bereiche der eingeschränkten Lebensqualität bei Neurodermitis sind das körperliche Befinden (quälender Juckreiz, flächige Ekzeme, chronische Trockenheit der Haut, gestörter Nachtschlaf), die psychische Krankheitslast (signifikante erhöhte Raten an Depression, Angst, Hilflosigkeit), die Einschränkungen der Funktionsfähigkeit in Schule, Alltag und Beruf, die Einbußen an sozialen Kontakten wie auch die Belastungen durch die Therapie selbst (tägliches Therapieaufwand, erlebte oder befürchtete Nebenwirkungen). Neben den Betroffenen sind auch die nahestehenden Personen häufig mit belastet.</p> <p>Neben der hohen persönlichen Krankheitslast sind auch die ökonomischen Folgen der Erkrankung mit hohen direkten und Kosten zu nennen<sup>8</sup>. Die Belastung des Arbeitslebens ist jeweils signifikant höher als bei nicht Betroffenen<sup>9</sup>.</p> <p>Über die Ekzemerkrankung hinaus tragen auch eine erhöhte Komorbidität für atopische Erkrankungen sowie die deutlich größere Häufigkeit von Superinfektionen der Haut zur Minderung der</p>	

<sup>7</sup> Lange S, Zschocke I, Seidenglanz K, Schiffler A, Zoellinger A, Amon U, Augustin M: Predictors of the Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis. *Dermatol Psychosom* 2000; 1: 66-70.

<sup>8</sup> Mohr N, Naatz M, Zeervi L, Langenbruch A, Bieber T, Werfel T, Wollenberg A, Augustin M: Cost-of-illness of Atopic Dermatitis in Germany: Data from Dermatology Routine Care. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35 (6): 1346-1356.

<sup>9</sup> Nørreslet LB, Ebbelhøj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jan;32(1):23-38..

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensqualität bei<sup>10,11</sup>. Diese Komorbidität findet sich bereits bei Kindern mit Neurodermitis<sup>12</sup> und kann zu Komplikationen bis hin zu lebensbedrohlichen Superinfektionen wie dem Eczema herpeticatum führen<sup>13</sup>. Klinische Befunde sprechen dafür, dass das Risiko infektiöser Komplikationen durch eine Kontrolle der kutanen Entzündung vermindert wird. Diese wie auch die kumulierende Krankheitslast legen eine frühzeitige und konsequente Therapie wie auch Prävention nahe<sup>14,15</sup>.</p> <p>Aus den vorgenannten hohen Belastungen der Patienten und ihrer Angehörigen sowie den Gefahren einer Krankheitsprogression resultiert ein erheblicher klinischer und psychosozialer Versorgungsbedarf. Die „patient needs“ gehen dabei weit über die Abheilung der Hautveränderungen hinaus und betreffen alle Lebensbereiche<sup>16,17</sup>.</p>	

<sup>10</sup> Radtke MA, Schaefer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M: Prevalence and Comorbidities in Adults with Psoriasis Compared to Atopic Eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31 (1): 151-157.

<sup>11</sup> Zander N, Augustin M, Reinert R, Schäfer I: Atopic Dermatitis Shows Significant Cutaneous Comorbidity: Results from Large-scale Investigations in the Working Population. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34 (1): 135-141.

<sup>12</sup> Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, Jacobi A: Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. Dermatology 2015; 231: 35-40.

<sup>13</sup> Wetzel S, Wollenberg A. Eczema herpeticatum. Hautarzt. 2004 Jul;55(7):646-52.

<sup>14</sup> Sampogna F. Life course impairment and quality of life over time. Curr Probl Dermatol. 2013;44:47-51.

<sup>15</sup> Augustin M: Cumulative Life Course Impairment: Identifying Patients at Risk, in: Kimball AB, Linder MD, Itin P, Jemec G (Hrsgg.): Dermatological Diseases and Cumulative Life Course Impairment. (Current Problems in Dermatology, Vol. 44). Basel: Karger Verlag 2013: 74-81.

<sup>16</sup> Steinke S, Langenbruch A, Ständer S, Franzke N, Augustin M: Therapeutic Benefits in Atopic Dermatitis Care from the Patients' Perspective. Results of the German National Health Care Study 'Atopic Health'. Dermatology 2014; 1 (4): 358- 364.

<sup>17</sup> Augustin M, Langenbruch A, Blome C, Gutknecht M, Werfel T, Ständer S, Steinke S, Kirsten N, Silva Nd and Sommer R: Characterizing Treatment-related Patient Needs in Atopic Eczema: Insights for Personalised Goal Orientation. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34 (1): 142-152.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Erfassung des klinischen Schweregrades der Neurodermitis werden verschiedene Scores eingesetzt, von denen am häufigsten der EASI<sup>18</sup> und der SCORAD<sup>19</sup> verwendet werden. Ein gleichlautender internationaler Standard wurde hier bisher nicht entwickelt<sup>20</sup>. Auch für die Erfassung der Lebensqualität bei Neurodermitis stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung<sup>21</sup>. Am häufigsten wird hier der Dermatology Life Quality Index (DLQI) eingesetzt<sup>22</sup>.</p> <p>Bei den meisten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis kommt es zu Langzeitverläufen mit unterschiedlichen Verlaufsmustern, die chronisch persistierend, periodisch schubweise oder saisonal sein können. Eine Arzneimitteltherapie ist in den meisten Fällen, eine Basistherapie mit wirkstofffreien Externa praktisch immer notwendig. Standard der Therapie ist die S2K-Leitlinie der AWMF, die letztmals 2020 im Bereich der Systemtherapie aktualisiert wurde<sup>23</sup>. In</p>	

<sup>18</sup> Leshem YA et al, British Journal of Dermatology (2015) 172, pp1353–1357 1353.

<sup>19</sup> Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor R, Hsu DY, Silverberg JI. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2017 Nov;177(5):1316-1321..

<sup>20</sup> Laird M, Lo Sicco K. Defining and Measuring the Scope of Atopic Dermatitis. Adv Exp Med Biol. 2017;1027:93-104.

<sup>21</sup> Blome C, Radtke MA, Eissing L, Augustin M: Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. Am J Clin Dermatol 2016; 17 (2): 163-169.

<sup>22</sup> Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K, Amon U: Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitäts-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis [Quality of Life in Skin Diseases: Methodological and Practical Comparison of Different Quality of Life Questionnaires in Psoriasis and Atopic Dermatitis]. Hautarzt 1999; 50: 715-722.

<sup>23</sup> Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M: S2k Guideline on Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis - Short Version. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14 (1): 92-106

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schweren Fällen sind die Krankheitsverläufe nicht mit topischen Therapien oder UV-Licht beherrschbar, so dass Systemtherapeutika indiziert sind. Die Indikationsstellung wurde in der Leitlinie mit einer standardisierten Checkliste konsentiert.</p> <p>Bisher stehen für die Langzeittherapie als zugelassene Systemtherapeutika Dupilumab und Baricitinib, seit kurzem auch Upadacitinib zur Verfügung. Vormalig mussten intervallweise Ciclosporin und systemische Glukokortikosteroide<sup>24</sup> sowie - im Off-label use - Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolatmofetil oder Methotrexat eingesetzt werden, die z.T. auch heute noch Verwendung finden. Am häufigsten werden die Systemtherapeutika durch Dermatologen verordnet<sup>25</sup>.</p> <p>Wichtige flankierende Maßnahmen zur Arzneimitteltherapie sind eine individuelle psychosoziale Begleitung der Patienten sowie die Sekundär- und Tertiärprävention<sup>26</sup>, welche in einer wissenschaftlichen Leitlinie zur</p>	

Aktualisierte Fassung: Thomas Werfel,1 Annice Heratizadeh,1 Werner Aberer,2 Frank Ahrens,3 Matthias Augustin,4 Tilo 1 Biedermann,5 Thomas Diepgen,6† Regina Fölster-Holst,7 Julia Kahle,8 Alexander Kapp,1 Katja 2 Nemat,9 Hagen Ott,10 Eva Peters,11 Martin Schlaeger,12 Peter Schmid-Grendelmeier,13 Jochen 3 Schmitt,14 Thomas Schwennesen,15 Doris Staab,16 Claudia Traidl-Hoffmann,17 Ricardo Werner,18 4 Andreas Wollenberg,19 Margitta Worm,20. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur 1 Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. Entwicklungsstufe: S2k, AWMF-Registernummer: 013-027; Erstellungsdatum: 04/2008; Aktualisierung Systemtherapie: 02/2020

<sup>24</sup> Schmitt J, Schaekel K, Foelster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, Luger T, Meurer M: Prednisolone vs Ciclosporin for Severe Adult Eczema - An Investigator-Initiated Double-Blind Placebo-Controlled Multicentre Trial. Br J Dermatol 2010; 162 (3): 661-668.

<sup>25</sup> Hagenström K, Sauer K, Mohr N, Dettmann M, Glaeske G, Petersen J, Garbe C, Steimle T, Augustin M: Prevalence and Medications of Atopic Dermatitis in Germany. Claims Data Analysis. Clin Epidemiol 2021; 13: 593-602.

<sup>26</sup> Zyriax BC, Augustin M, Abeck F, Mohr N, Kirsten N, Langenbruch A: Adherence to Guideline-Oriented Preventive Measures in Patients with Atopic Dermatitis in Germany. Dermatology 2021; [Epub]. DOI: 10.1159/000517019

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allergieprävention für atopische Erkrankungen verankert ist<sup>27</sup>. Insbesondere strukturierte Schulungsprogramme haben sich als äußerst hilfreich für die Versorgung bei Kindern und ihren Eltern wie auch bei Erwachsenen erwiesen<sup>28,29</sup>.</p> <p>Die dermatologische Versorgung der Neurodermitis in Deutschland ist inzwischen gut charakterisiert<sup>30</sup>. Für die Beobachtung der Arzneimitteltherapie unter Alltagsbedingungen wurde ferner das Neurodermitis-Register TREAT gegründet<sup>31</sup>. Bei Neurodermitis der Erwachsenen sind Dermatologen und Hausärzte, im jungen Erwachsenenalter zum Teil auch noch Kinderärzte die häufigsten Verordner. In den Versorgungstudien AtopicHealth 1 und 2 findet sich</p>	

<sup>27</sup> AWMF S3-Leitlinie Allergieprävention. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/061-016l\\_S3\\_Allergiepraevention\\_2014-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-016l_S3_Allergiepraevention_2014-07.pdf); letzter Zugriff 04.3.2018

<sup>28</sup> Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Szczepanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2006 Apr 22;332(7547):933-8.

<sup>29</sup> Heratizadeh A, Werfel T, Wollenberg A, Abraham S, Plank-Habibi S, Schnopp C, Sticherling M, Apfelbacher C, Biedermann T, Breuer K, Fell I, Fölster-Holst R, Heine G, Grimm J, Hennighausen L, Kugler C, Reese I, Ring J, Schäkel K, Schmitt J, Seikowski K, von Stebut E, Wagner N, Waßmann-Otto A, Wienke-Graul U, Weisshaar E, Worm M, Gieler U, Kupfer J; Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung für Erwachsene (ARNE) Study Group. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Sep;140(3):845-853.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.029. Epub 2017 Feb 24.

<sup>30</sup> Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M: Quality of Health Care of Atopic Eczema in Germany: Results of the National Health Care Study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 (6): 719- 726.

<sup>31</sup> Schmitt J, Abraham S, Trautmann F, Stephan V, Fölster-Holst R, Homey B, Bieber T, Novak N, Sticherling M, Augustin M, Kleinheinz A, Elsner P, Weidinger S, Werfel T: Einsatz und Wirksamkeit von Systemtherapien bei Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis: Erste Ergebnisse des deutschen Neurodermitis-Registers TREATgermany [Usage and Effectiveness of Systemic Treatments in Adults with Severe Atopic Eczema: First Results of the German Atopic Eczema Registry Treatgermany]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15 (1): 49-59.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine relevante Anzahl von Patienten mit hohem Bedarf, der mit den bisherigen Therapieoptionen nicht hinreichend gedeckt werden konnte. Lücken in der Versorgung betreffen dabei sowohl den Einsatz von Systemtherapeutika wie auch die erforderlichen Maßnahmen der Prävention und Edukation<sup>32</sup>.</p> <p>Die Arzneimittelversorgung weist in Deutschland erhebliche regionale Disparitäten auf und ist insgesamt sehr heterogen. Aus allen Schriften wie auch aus den patientenbezogenen Studien geht hervor, dass ein hochgradiger Bedarf nach wirksamen, innovativen Therapieoptionen besteht<sup>66</sup>. Angesichts der hohen chronischen Belastungen vieler Patienten mit Neurodermitis sowie einer Vielzahl von bisher nur unzureichend gedeckten „patient needs“ besteht bei den schwereren Formen ein erheblicher Bedarf nach wirksamen, zugelassenen systemischen Therapeutika. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft begrüßt daher die Entwicklung neuer Wirkstoffe, von denen Tralokinumab nunmehr als weiteres in die Versorgung gelangt ist. Es ist zu erwarten, dass der Einsatz von Arzneimittelinnovationen die bislang eher unzureichende Versorgungsqualität<sup>33</sup> verbessern wird, wie dies bei der Psoriasis bundesweit beobachtet wurde<sup>34</sup>.</p>	

<sup>32</sup> Langenbruch A, Mohr N, Abeck F, Schmitt J, Ständer S, Werfel T, Thaci D, Weidinger S, Augustin M: Qualität der dermatologischen Versorgung von Neurodermitis in Deutschland – keine Verbesserung der Indikatoren nach 10 Jahren. *Hautarzt* 2021; [Epub]. DOI: 10.1007/s00105-021-04885-3.

<sup>33</sup> Steinke S, Beikert FC, Langenbruch A, Fölster-Holst R, Ring J, Schmitt J, Werfel T, Hintzen S, Franzke N, Augustin M: Measurement of Healthcare Quality in Atopic Dermatitis – Development and Application of a Set of Quality Indicators. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32 (12): 2237-2243.

<sup>34</sup> Langenbruch A, Radtke MA, Jacobi A, Purwins S, Haack K, Reich K, Strömer K, Mrowietz U, Augustin M: Quality of Psoriasis Care in Germany: Results of the National Health Care Study "Psohealth3". *Arch Dermatol Res* 2016; 308 (6): 401-408.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor diesem Hintergrund nehmen Prof. Dr. Augustin, Prof. Dr. Werfel, Prof. Dr. Thaci und Dr. von Kiedrowski für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft bzw. die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) gemeinsam zur Tralokinumab-Dossierbewertung des IQWiG vom 13.10.2021 Stellung.	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

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)
3	Zitat: Zur ZVT: „Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI).“  Stellungnahme: Die zeichnenden Experten folgen der Entscheidung des GBA zur ZVT.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

<p>3</p>	<p>Zitat: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.“</p> <p>Stellungnahme: Die Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von sechs Monaten und damit der Ausschluss von Studien kürzerer Behandlungsdauer ist bei dieser Indikation nicht akzeptabel. Angesichts der hohen Krankheitslast von Neurodermitis für die Betroffenen bedeutet jeder krankheitsgeminderte Tag („disease controlled day“) einen erheblichen Wert. Auch eine Behandlungsdauer von 12-16 Wochen stellt somit bei rasch ansprechenden Therapien einen relevanten Therapiezeitraum dar, in dem der patientenrelevante Zusatznutzen dargelegt werden kann. Es widerspricht den Grundsätzen der medizinischen Ethik, kürzere Behandlungszeiten bei Erkrankungen wie AD nicht in die Betrachtung aufzunehmen und mittelbar Patienten randomisierte Behandlungen von mehr als 16 Wochen zuzumuten, in denen ihnen eine patientenindividualisierte Behandlung nicht ermöglicht wird. Dies gilt insbesondere bei Kindern.</p> <p>Dem GBA wird nochmals nahegelegt, seine restriktive Haltung zur Mindestbeobachtungsdauer bei Studien an Patienten mit schweren chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten zu revidieren. Eine entsprechende Kommentierung ist bereits in der Stellungnahme zu Dupilumab bei Jugendlichen von 12-17 Jahren (A19-75) und bei Erwachsenen (A17-63) sowie in den Stellungnahmen zur Psoriasis erfolgt (Brodalumab - 2017-12-20,A17-42, DMF – 2018-01-23A17).</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien, die eine Therapie mit Tralokinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, untersuchen. In beiden Studien wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Dupilumab nicht umgesetzt. Die Studien sind damit übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Tralokinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.</p>
----------	--	---

3	<p>Zitat: „Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Tralokinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU legt darüber hinaus auch keinerlei Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.“</p> <p>Stellungnahme: Wir stimmen dieser Einschätzung aus formellen Gründen zu.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tralokinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tralokinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>
8	<p>Zitat: „Der pU beruft sich auf die Beschlüsse des G-BA zu Dupilumab aus dem Jahr 2018 [7] sowie Baricitinib aus dem Jahr 2021 [8] und gibt eine Anzahl von 51 622 bis 53 036 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an. Diese Anzahl entnimmt er dem Dossier zu Dupilumab aus dem Jahr 2017 im gleichen Anwendungsgebiet [9]. Die Herleitung dieser Anzahl basiert auf einer GKV-Routinedatenanalyse der Arvato-Forschungsdatenbank mit Analysezeitraum der Jahre 2011 bis 2015.“</p> <p>Stellungnahme: Wie bereits in den Stellungnahmen zu Dupilumab und zu Baricitinib ausgeführt, ist die Größe der Zielpopulation nicht sachgerecht und stellt eine Unterschätzung der aus unserer Sicht bestehenden Patientenpopulation mit einem hohen Bedarf nach Langzeit-Systemtherapie dar. Zu Details verweisen wir auf die genannten Stellungnahmen.</p>	<p>Den Angaben der Patientenzahlen werden die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Dupilumab im Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen zugrunde gelegt.</p>

9	<p>Zitat: „Gegenüber dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab und der bis zum Jahr 2018 gültigen S2k-Leitlinie [12] liegt mittlerweile eine Aktualisierung des Abschnitts über die Systemtherapie der atopischen Dermatitis in der S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2020 [13] vor. Diese Aktualisierung enthält u. a. eine Checkliste für die Indikationsstellung zur antientzündlichen Systemtherapie der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen. Es ist unklar, inwieweit sich dadurch – insbesondere auch durch die Markteinführung und Zulassung von Dupilumab und Baricitinib im gleichen Anwendungsgebiet – eine Veränderung im Vergleich zu den vom pU angegebenen Patientenzahlen ergibt, die noch auf Verordnungsdaten aus dem Jahr 2015 basieren [9].“</p> <p>Stellungnahme: Die Unterzeichnenden sind Autoren dieser Checkliste und haben die darin enthaltenen Patientengruppen mit Bedarf nach systemischer Therapie als Grundlage für die vorausgehend erwähnten Stellungnahmen genommen. Insofern stellt diese Checkliste als Teil der Leitlinie einen weiteren Hinweis dafür dar, dass die Abschätzung der Zielpopulation zu niedrig bemessen ist.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
10	<p>Zitat: „Für Tralokinumab und Dupilumab stellt der pU die Kosten ausschließlich für die Monotherapie dar. Es liegen somit keine Kostenangaben für die Kombination mit TCS bzw. TCI vor.“</p> <p>Stellungnahme: Die aktuellen Krankheitskostendaten zeigen, dass die Therapie mit TCS und TCI einen hohen Stellenwert in der leitliniengerechten Versorgung der AD hat, diese vielfach auch begleitend zur Systemtherapie durchgeführt wird und damit auch einen relevanten Kostenfaktor darstellt. Insofern sollten diese in eine zukünftige Kostenbilanz aufgenommen werden.</p>	Tralokinumab ist allein oder in Kombination mit topischen Kortikosteroiden und/oder topischen Calcineurininhibitoren zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen zugelassen. Der Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab kann ebenfalls sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch in Kombination mit topischen Kortikosteroiden und/oder topischen Calcineurininhibitoren eingesetzt werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für die Kombinationsarzneimittel ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

10	<p>Zitat: „Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 8863,47 € (auf Basis einer Gabe alle 4 Wochen) bis 17 795,11 € für Tralokinumab (auf Basis einer Gabe alle 2 Wochen) und 17 795,11 € für Dupilumab.</p> <p>Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.“</p> <p>Stellungnahme: Es sollte dennoch darauf hingewiesen werden, dass neben den Arzneimittelkosten in der Regel auch Kosten für die Laboranalytik anfallen. Diese wird im Umfang variabel gehandhabt.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>
11	<p>Zitat: „Laut pU liegen keine Angaben vor, die eine Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen ermöglichen. Er geht davon aus, dass im klinischen Alltag etwa 5 % bis 10 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Tralokinumab abbrechen. Gemäß aktueller Prognosen käme etwa 1 Drittel der Patientinnen und Patienten für eine verringerte Applikationsfrequenz (300 mg alle 4 Wochen) nach 16-wöchiger Behandlung mit Tralokinumab infrage.“</p> <p>Stellungnahme: Die vorgenannten Patientenanteile lassen sich aus den versorgungswissenschaftlichen Studien in Deutschland gut berechnen. Auf der Basis dieser Daten rechnen wird mit einer geringen Rate an Kontraindikationen, aber mit einer höheren Abbruchrate in den ersten 24 Wochen der Behandlung. Der Anteil an Patienten mit Indikation für eine verringerte Applikationsfrequenz wird sich erst aus den deutschen Registerdaten (TREAT) hinreichend sicher ermitteln lassen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Tralokinumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. November 2021

von 13.11 Uhr bis 13.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Macheleidt

Herr Dr. Hutt

Frau Dr. Link

Herr Dr. Aranyossy

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

Frau Maurer

Herr Dr. Zschocke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GSK – GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Weller

Frau Dr. Ederle

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

Frau Florschütz

Frau Lambertz

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

Frau Sellenthin

Frau Görgülü

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

Frau Dr. Henke

Frau Dr. Scheumann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Herr Dr. Diemert

Herr Dr. Dykukha

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Herr Dr. Rybak

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI):**

Herr Prof. Dr. Augustin

Herr Prof. Dr. Werfel

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI):**

Herr Prof. Dr. Thaçi

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 13:11 Uhr

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Schönen guten Tag, meine Damen und Herren. Wir sind elf Minuten verspätet, aber das kommt bei diesen Anhörungen leider vor. Ich entschuldige mich bei Ihnen allen dafür und darf Sie herzlich zu unserer mündlichen Anhörung nach § 35 a Abs. 2 Satz 3 SGB V zum Wirkstoff Tralokinumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen herzlich begrüßen. Ich möchte mich bei Ihnen vorstellen. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und Stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses und vertrete heute Herrn Professor Hecken, der einen anderen dringenden Termin wahrnehmen muss.

Wir haben es heute mit diesem Wirkstoff und der Nutzenbewertung des IQWiG vom 13. Oktober 2021 zu tun. Dazu haben Stellung genommen: der pharmazeutische Unternehmer LEO Pharma GmbH, von den Fachgesellschaften die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) sowie von den pharmazeutischen Unternehmern AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Almirall Hermal GmbH, GSK, Lilly Deutschland GmbH, medac, Novartis und Sanofi. Von den Verbänden haben Stellung genommen: der BPI und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Wie Sie sicher wissen, führen wir ein Wortprotokoll. Das setzt voraus, dass wir die angemeldeten Teilnehmer formell feststellen müssen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten anwesend sein: Herr Dr. Macheleidt, Herr Dr. Hutt, Frau Dr. Link und Herr Dr. Aranyossy, von der DDG und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) sollte Herr Professor Augustin anwesend sein,

(Zuruf: Der ist leider verhindert.)

okay, dann ist er gestrichen, und Herr Professor Werfel, von der DDG und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) Herr Professor Thaçi – er scheint auch nicht anwesend zu sein – und Herr Dr. von Kiedrowski, von Lilly Deutschland Frau Maurer und Herr Dr. Zschocke, Frau Weller und Frau Dr. Ederle von GSK, von Novartis Frau Florschütz und Frau Lambertz, von AbbVie Frau Sellenthin und Frau Görgülü.

(Frau Sellenthin: Sie ist anwesend, hat aber gerade technische Probleme.)

Von Sanofi sollten Frau Dr. Henke und Frau Dr. Scheumann anwesend sein, von Almirall Herr Dr. Diemert und Herr Dr. Dykukha, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Rybak. – Habe ich jemanden vergessen oder nicht genannt?

**Herr Bussilliat (vfa):** Ja, Sie haben mich vergessen. Ich bin immer noch da.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Das ist unerhört. Aber das liegt daran, dass Sie auf der zweiten Seite stehen und ich diese nicht mehr aufgeschlagen habe. Wir haben heute so viele Teilnehmer. Entschuldigen Sie bitte. Aber Sie sind den ganzen Tag anwesend gewesen.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen?

**Herr Dr. Macheleidt (LEO):** Das übernehme ich, Herr Zahn.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Macheleidt, dann haben Sie das Wort.

**Herr Dr. Macheleidt (LEO):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn der heutigen Anhörung möchte ich das Team kurz vorstellen, das sich bei uns im Hause um Adtralza kümmert und jeden bitten, selbst einen Satz zu sich zu sagen.

**Frau Dr. Link (LEO):** Guten Tag. Mein Name ist Linda Link. Ich bin Market Access Manager bei LEO Pharma und war am Prozess der Dossiererstellung beteiligt. – Damit würde ich an Herrn Aranyossy weitergeben.

**Herr Dr. Aranyossy (LEO):** Schönen guten Tag. Mein Name ist Tim Aranyossy. Ich habe das Dossier erstellt und bin demzufolge für Fragen zu den Inhalten verantwortlich. – Den Abschluss bildet Herr Hutt.

**Herr Dr. Hutt (LEO):** Schönen guten Tag! Mein Name ist Hans-Joachim Hutt. Ich bin bei LEO Pharma für alles, was Medizin bedeutet, zuständig und bin Rentner.

**Herr Dr. Macheleidt (LEO):** Dann übernehme ich zum Abschluss. – Mein Name ist Oliver Macheleidt. Ich bin Senior Market Access Manager bei uns im Haus und koordiniere den Gesamt-AMNOG-Prozess des Wirkstoffs Tralokinumab.

Gegenstand der heutigen Anhörung ist die Zusatznutzenbewertung von Tralokinumab, Handelsname Adtralza, ein seit Mitte des Jahres zugelassenes Biologikum zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Bevor ich konkret auf das eingehe, was wir im Dossier beschrieben haben, lassen Sie mich mit wenigen Sätzen zur atopischen Dermatitis als Krankheitsbild einführen.

Es ist die wahrscheinlich häufigste chronisch entzündliche Hauterkrankung, die es gibt, und die zentralen Pathomechanismen dieser Erkrankung sind einerseits eine Störung der epidermalen Hautbarriere und andererseits eine Dysregulation des Immunsystems. Als Folge beobachtet man beim Patienten Ekzeme an typischen Lokalisationen, die häufig stark gerötet, sehr trocken sind und unglaublich stark jucken. Durch diese Entzündungsreaktion und das häufige Kratzen des Patienten verdickt sich die Haut. Es gibt eine Vergrößerung des Hautbildes an den entsprechenden Stellen, und resultierend beobachtet man eine für die Umwelt sichtbare Erkrankung, die beim Patienten häufig zu psychischen Belastungen führen kann.

Der Patient selber stellt aber meist den quälenden Juckreiz in den Vordergrund. Das scheint die größte Belastung für den Patienten zu sein. Dieser Juckreiz ist so stark, dass die Patienten häufig nachts nicht schlafen können. All diese Symptome zusammen haben bedeutenden Einfluss auf Morbidität, Lebensqualität, aber auch Produktivität des Patienten sowie das psychische Wohlbefinden, das bei den betroffenen Patienten über Jahre beeinträchtigt sein kann.

Zum Wirkstoff: Tralokinumab ist das erste zugelassene spezifische Medikament, ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch gegen das Zytokin Interleukin-13 gerichtet ist. Interleukin-13 gilt als ein Schlüsselenzym der atopischen Dermatitis, und der Wirkmechanismus von Tralokinumab hebt sich somit etwas von den Wirkmechanismen der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Medikamente ab. Die Nutzenbewertung bezieht sich nach Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses explizit auf Patienten, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist. Auch wenn der Zulassungstext von Tralokinumab dieses Wort „kontinuierlich“ nicht explizit erwähnt, stellen wir doch fest, dass die hier festgelegte Population im Wesentlichen mit der zugelassenen Zielpopulation von Tralokinumab identisch ist.

Für diese Population hat der G-BA Dupilumab, gegebenenfalls in Kombination mit topischen Kortikosteroiden oder topischen Calcineurininhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Auch wenn wir gegenüber Dupilumab keine vergleichenden Daten vorlegen konnten, ist der medizinische Nutzen von Adtralza im Dossier aus unserer Sicht hinreichend gut belegt.

Wir legen im Dossier zwei randomisierte kontrollierte Studien vor, ECZTRA 3 und ECZTRA 7. Beide Studien belegen den medizinischen Nutzen von Tralokinumab im Vergleich zu einem patientenindividuell optimierten Therapieregime, also zu der vormalig benannten

zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet. Im Rahmen dieser Studien zeigen wir signifikante Verbesserungen in den Endpunktkategorien Morbidität, und zwar sowohl im Hinblick auf die Verbesserung der Hautsymptomatik, zum Beispiel gemessen an den Endpunkten EASI-75 oder EASI-90, als auch anhand einer Verringerung der weiteren krankheitsassoziierten Symptome, zum Beispiel die bereits genannten Juckreiz oder Schlafstörung. Ebenso führt die Therapie mit Tralokinumab zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Gleichzeitig belegen wir in den vorgelegten Studien erneut das aus den anderen Studien bereits bekannte, sehr gute Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Tralokinumab.

Lassen Sie mich zum Schluss noch auf einen Aspekt eingehen, auf die Dosierung von Tralokinumab. Tralokinumab bietet im Rahmen der Erhaltungstherapie erstmalig die zulassungskonforme Option der Streckung des Therapieintervalls. Was heißt das in diesem Kontext? Das heißt, statt der regulären Dosierung alle zwei Wochen, wie sie zum Beispiel in der Induktionsphase stattfindet, kann gemäß Fachinformation die Behandlung bei Patienten, falls ein erscheinungsfreier oder fast erscheinungsfreier Hautzustand erreicht wird, im Ermessen des Verschreibers auf vier Wochen gestreckt werden. Diese Veränderung bringt deutliche Vorteile in der Praxis mit sich, da sowohl die Wirkstoffbelastung als auch die Applikationshäufigkeit für den Patienten halbiert werden können. Für den behandelnden Arzt ergibt sich damit eine weitere Option zur individuellen Therapieanpassung.

Zusammengefasst stellt Tralokinumab aus unserer Sicht eine wirksame, zur kontinuierlichen Anwendung vorgesehene Therapieoption mit gutem bis sehr gutem Sicherheitsprofil dar, und somit kann Tralokinumab aus unserer Sicht einen wichtigen Beitrag leisten, den nach wie vor sehr hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis zu decken. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Macheleidt, für diese Einführung. Sie haben selbst gesagt, es liegt keine direkt vergleichende Studie vor. Ich habe gleichwohl eine Frage an die Kliniker. In der Stellungnahme der DDG wurde eine im Vergleich zu der im Dossier hergeleiteten Zahl deutlich höhere Patientenzahl von sage und schreibe 220 000 Patienten angegeben, die für eine systematische Therapie in Betracht kommt. Mich würde interessieren, wie dieser große Unterschied zur früheren Erhebung, die auch auf Krankenkassen-Routinedaten basiert, zustande kommt. Welcher Anteil dieser Patienten kommt Ihrer Ansicht nach für eine kontinuierliche Therapie infrage – also eine Therapie mit Antikörpern oder TKIs? Das würde mich interessieren; denn in den vorangegangenen Studien sind wir von ganz anderen Zahlen ausgegangen. Wer könnte dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGG+DGAKI):** Da fehlt uns Herr Professor Augustin, weil er der Versorgungsforscher ist, der solche Zahlen im Original generiert. Die Zahlen, die bisher zugrunde gelegt wurden, beruhen auf Algorithmen, wenn ich mich recht erinnere, die relativ konservativ ausgelegt waren. Das sind Versicherungsdaten gewesen, die die Behandlung mit einbezogen haben. Das waren Behandlungsmuster, die relativ streng waren und dazu führten, dass am Ende diese 50 000 plus/minus Patienten herauskamen. Herr Augustin hat noch einmal Versicherungsdaten von, ich glaube, 3,3 Millionen Versicherten durchgesehen und in die Therapie geschaut und die Klassifikation moderat – darum geht es, dass die moderate schon die Indikation sein könnte, wenn die topische Therapie nicht ausreicht – zugrunde gelegt und kommt dann auf diese Vervierfachung der Zahlen. Das sind unterschiedliche Herangehensweisen, wie streng, wie konservativ man herangeht, oder wie weit man sagt, es ist die moderate atopische Dermatitis, von der man ausgehen kann, dass sie nicht kontinuierlich mit topischer Therapie in den Griff zu bekommen ist. Wir lernen im Prozess immer mehr, seit wir diese größere Vielfalt der Systemtherapeutika zur Verfügung haben. Am Ende müssen wir das an der Realität abgleichen. Das sind im Augenblick diese Querschnittserhebungen, die da zugrunde gelegt werden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Werfel. – Ich möchte zu Fragen aufrufen. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an den Kliniker, wo Sie den Stellenwert dieses neuen Interleukin-13-Inhibitors im Vergleich zu Dupilumab sehen, das hauptsächlich, glaube ich, IL-4 blockiert. Wo sehen Sie den Stellenwert der beiden Präparate? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGG+DGAKI):** Soll ich antworten? Herr von Kiedrowski ist auch als Kliniker dabei.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielleicht fängt Herr Werfel an, und dann wird Herr von Kiedrowski fortsetzen. – Bitte schön, Herr Professor Werfel.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGG+DGAKI):** Die Zielgruppe ist ungefähr die gleiche, die für Dupilumab oder jetzt Tralokinumab in Betracht gezogen werden kann. Wir müssen auch hier in der Realität lernen. Von den Studiendaten selbst ist es so, dass sowohl Tralokinumab als auch Dupilumab vergleichsweise gut wirksam, aber auch relativ sicher sind. Vom Wirkungsspektrum ist es so, dass wir bei beiden Antikörpern die Hauptnebenwirkung – es ist eine etwas rätselhafte kutane Nebenwirkung, Entzündung im Augenbereich um die Augen herum – haben, die bei Dupilumab vielleicht etwas häufiger oder schwerer ausgeprägt sein könnte als bei Tralokinumab, wenn man die publizierten Daten untereinander vergleicht. Aber die Patientenklientel ist ungefähr die gleiche. Das Schöne ist – das haben wir jetzt bei der Psoriasis, die ich auch tagtäglich mit Systemtherapeutika behandle –, dass man, wenn man parallel mehrere Wirkstoffe zur Verfügung hat, selbst wenn sie ungefähr die gleichen Zielstrukturen angehen, von der Vielfalt profitiert. Wenn einer nicht geht, geht häufig der andere. Das ist der Vorteil.

Der zweite Vorteil, den ich beim Tralokinumab sehe, ist, dass es – das wurde, glaube ich, eben vom pharmazeutischen Unternehmer schon gesagt –, in-label die Möglichkeit hat, dass man die Dosierung im Verlauf halbieren kann, was vielleicht bei Patienten einen großen Vorteil haben kann, die diese Injektion nicht gut tolerieren und bei denen man das Gefühl – das muss man erst einmal entwickeln – hat, dass man mit Tralokinumab sehr gut hinkommt, dass dieser Patient gut anspricht und man diese Dosierungsintervalle aussprechen kann. Eine klare Differenzierung Dupilumab versus Tralokinumab ist wahrscheinlich nicht gut möglich, aber das sind aus meiner Sicht die ungefähren Vorteile.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Werfel, für diese Antwort. – Herr von Kiedrowski, möchten Sie dazu ergänzend etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. von Kiedrowski (DGG+DGAKI):** Ja, ich kann das nur unterstreichen und versuchen, noch einmal klarzumachen, dass es mitunter schon ein Unterschied ist, ob ich wie bei Dupilumab einen Rezeptor blocke, damit letztlich das vermeintliche Zytokin IL-13 nicht wirken kann, oder ob ich einen Antikörper direkt gegen das Zytokin habe. Da fehlen uns zwar Daten und Marker, um zu entscheiden, welcher Patient auf welchem Weg besser anspricht, aber in der Realität haben wir das bei anderen Erkrankungen immer wieder im Real-Life-Setting erlebt. Professor Werfel sagte gerade, wir haben bei der atopischen Dermatitis noch nicht so viele therapeutische Optionen. Das Target ist jetzt im Prinzip klar, nämlich IL-13. Wir haben unter Dupilumab manchmal Patienten, die nicht ausreichend ansprechen. Dann ist aber das gleiche Target über den Antikörper noch mal anzugehen. Es wird – so haben wir zumindest Erfahrungen im Krankheitsbild Psoriasis gemacht – dann höchstwahrscheinlich – und das war auch in den Studien so – mitunter eine gute Wirksamkeit zu erreichen sein, in der Praxis bei einer Langzeittherapie in der Dosis bei denen, die gut ansprechen, gegebenenfalls variabel zu sein. Das macht das Präparat darüber hinaus interessant.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr von Kiedrowski. – Frau Bickel, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Marx vom GKV-Spitzenverband, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Ich greife das auf, was Herr Kiedrowski ins Spiel gebracht hat. Der pharmakologische Unterschied zwischen Dupilumab und Tralokinumab ist relativ interessant, ob der Rezeptor direkt blockiert oder das Interleukin abgefangen wird. Deshalb wären vergleichende Daten, ob es hier Unterschiede gibt, besonders wünschenswert und interessant. Deshalb habe ich eine Frage an den pU: Die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 wurden laut clinical trials im Jahr 2018 begonnen, eine im Frühjahr, eine im Dezember. Zu dem Zeitpunkt stand Dupilumab schon zur Verfügung. Deshalb wollte ich fragen, warum kein direkter Vergleich gegen Dupilumab mitgeplant wurde. Zum anderen wollte ich fragen, ob Sie Studien mit dem Direktvergleich der beiden Wirkstoffe initiieren und ob da vielleicht noch weitere Daten zu erwarten wären.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Marx. Das richtet sich an den pU. Wer macht das von Ihnen? – Bitte schön, Herr Hutt.

**Herr Dr. Hutt (LEO):** Vielen Dank für die Frage, Herr Marx. – Das ist in der Tat, wenn man sich die Chronologie anschaut – 2018 war Dupilumab zumindest einige Monate in Deutschland auf dem Markt. Es ist aber immer noch so, dass wir in vielen anderen Märkten diese Biologika nicht haben. Deshalb ist das nicht in der Zulassungsstrategie und der Sammlung von klinischen Daten eine Entscheidung gewesen, eine direkte Head-to-Head-Untersuchung gegen Dupilumab zu machen. Von daher sind wir das noch nicht angegangen. Ich kann Ihnen jetzt auch nicht versprechen, welche zukünftigen direkten Vergleichsstudien wir realisieren werden. Aber die Diskussion in der Richtung ist in jedem Unternehmen existent. Weil der Erfahrungszeitraum zu Dupilumab noch nicht groß genug war, war es die Entscheidung gewesen, das nicht von Anfang an zu machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Hutt. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich Ihnen, Herr Dr. Macheleidt, nach dieser kurzen Diskussion Gelegenheit geben, die Debatte zusammenzufassen. Dass es keine weiteren Nachfragen gibt, ist nicht ganz überraschend, weil es keine vergleichbare Studie gibt. Herr Macheleidt, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Macheleidt (LEO):** Vielen Dank, Herr Zahn. – Dann bleibt mir zusammenfassend nur zu sagen, dass wir mit Tralokinumab ein zweites Biologikum zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis haben. Wir gehen davon aus, dass sich damit die Versorgungslage für die betroffenen Patienten weiter verbessert. Den medizinischen Nutzen haben wir im Dossier, glaube ich, überzeugend dargelegt. Die Diskussion des Zusatznutzens haben wir gerade geführt. Letztlich sieht es so aus, und da greife ich das auf, was Herr Professor Werfel gesagt hat, wir müssen an der Realität lernen. Wir können froh sein, dass es jetzt mehrere therapeutische Optionen gibt, und wir werden zukünftig sehen, wie sich Patientenzahlen und Therapiealgorithmen entwickeln. – Damit bedanke ich mich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ich möchte mich bei Ihnen ganz herzlich für diese kurze Debatte und Ihre Ausführungen bedanken, Herr Dr. Macheleidt. Sie dürfen sicher sein, dass all dieses in die weiteren Beratungen des Arzneimittelausschusses einfließen wird. Wir kommen zum Schluss dieser Debatte. Ich bedanke mich bei allen Teilnehmern, ganz besonders bei den Klinikern, dass Sie uns mit Rat und Tat zur Seite stehen. Die Anhörung ist damit beendet. Ich bedanke mich bei Ihnen allen und wünsche Ihnen eine gute und erfolgreiche Woche. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:35

## **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: 2020-B-402 Tralokinumab**

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

### Zur Behandlung der atopischen Dermatitis

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><u>Topisch:</u> Glukokortikosteroide der Klassen 1 bis 4  Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem) Tacrolimus (moderate und schwere atopische Ekzeme)</p> <p><u>Systemisch:</u> Ciclosporin A (schwere atopische Dermatitis) systemische Glukokortikoide (für schwere Ekzeme) Dupilumab Antihistaminika Baricitinib</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- NB-UVB</li><li>- UVA (die UVA1 ist hiervon ausgenommen, da ausgeschlossen)</li><li>- Balnephototherapie</li></ul>
<p>Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 04.09.2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 04.09.2003)</i></li><li>- Dupilumab; Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018 und 20. Februar 2020</li></ul>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>⇒ <i>siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Upadacitinib Rinvoq®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
<b>Hinweis</b>	<b><i>Aufgrund der großen Menge an Wirkstoffen im Anwendungsgebiet werden hier einzelne Arzneimittel exemplarisch aufgeführt</i></b>

### TOPISCHE THERAPIEN

#### Glukokortikoide Klasse 1:

z.B. Prednisolon D07AA03 Prednisolon Creme LAW	Zur Behandlung subakuter und akuter gering ausgeprägter entzündlicher Hauterkrankungen, die auf eine äußerliche Behandlung mit schwach wirksamen Corticosteroiden ansprechen.
z.B. Hydrocortison D07AA02 Hydrocortison Heumann 1 % Creme	Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, bei denen schwach wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticosteroide angezeigt sind.

#### Glukokortikoide Klasse 2:

z.B. Hydrocortison-17- butyrat D07AB02 Laticort® Creme 0,1 % Laticort® Salbe 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.
---	--

z.B. Clobetasonbutyrat 0,5 mg D07AB01 Emovate® Crème	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leichte Formen von Ekzemen, seborrhoischer Dermatitis und andere leichte Hauterkrankungen, die auf eine lokale Corticoidbehandlung ansprechen.</li> <li>- Weiterbehandlung von hartnäckigen Hauterkrankungen, die mit einem starker wirkenden Corticoid anbehandelt worden sind.</li> <li>- Bei Säuglingen und Kleinkindern zur lokalen Corticoidbehandlung, z. B. Windeleczem oder endogenem Ekzem.</li> </ul>
z.B. Triamcinolon D07AB09 AbZ Salbe 0,1 %	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.
z.B. Prednicarbat D07AC18 Prednicarbat acis® Creme, 2,5mg/g Prednicarbat acis® Fettsalbe, 2,5mg/g Salbe Prednicarbat acis® Salbe, 2,5mg/g Creme	Entzündliche Hauterkrankungen, bei denen eine äußerliche Behandlung mit mittelstark wirksamen Glucocorticoiden angezeigt ist, wie z. B. mäßig stark ausgeprägtes Ekzem.
<b>Glukokortikoide Klasse 3:</b>	
z.B. Methylprednisolon aceponat D07AC 14 Advantan® 0,1 % Creme	Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems und des nummulären Ekzems.
z.B. Amcinonid D07AC11 z.B. Amciderm® Fettsalbe, Salbe, Creme, Lotio und Emulsion zur	Fettsalbe und Salbe: Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Psoriasis vulgaris, Lichen ruber. Creme und Lotio: Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, seborrhoische Ekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Lichen ruber.

Anwendung auf der Haut	
z.B. Mometasonfuroat D07AC z.B. ECURAL® Fettcreme, 1 mg/g Creme ECURAL® Salbe, 1 mg/g Salbe	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.
z.B. Betamethasonvalerat D07AC01 z.B. Betagalen® Salbe, Creme, Lotio, Lösung (0,1%)	Salbe, Creme, Lotio: Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, die sich durch Rötung, Bläschen, Schuppung, Juckreiz manifestieren können und auf eine äußerliche Behandlung mit Corticosteroiden ansprechen sowie einer Therapie mit stark wirksamen Corticosteroiden bedürfen. Lösung: Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, die sich durch Rötung, Bläschen, Juckreiz, Schuppung (z.B. Psoriasis capitis) manifestieren können und auf eine äußerliche Behandlung mit Corticosteroiden ansprechen sowie einer Therapie mit stark wirksamen Corticosteroiden bedürfen.
<b>Glukokortikoide Klasse 4:</b>	
Clobetasolpropionat D07AD01 Clobetasol acis® Creme, 0,5 mg/g Clobetasol acis® Fettsalbe, 0,5 mg/g Salbe Clobetasol acis® Salbe, 0,5 mg/g Clobetasol acis® Crinale, 0,5 mg/g Lösung	Creme/Salbe/Fettsalbe: Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist. Lösung: Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen an behaarten Körperregionen, bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist.

zur Anwendung auf der Haut	
<b>Calcineurinhemmer</b>	
z.B. Tacrolimus 0.03% D11AH01 Protopic® 0,03 % Salbe	Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems (Ekzemschub) bei Erwachsenen ab 16 Jahren, die auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen. Als Erhaltungstherapie.  Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems (Ekzemschub) bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z. B. topische Kortikosteroide angesprochen haben. Als Erhaltungstherapie.
z.B. Tacrolimus 0.1% D11AH01 Protopic® 0,1 % Salbe	Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen ab 16 Jahre, die auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen.
z.B. Pimecrolimus D11AH02 Elidel® 10 mg/g Creme	Behandlung von Patienten ab 2 Jahren 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.
<b>SYSTEMISCHE THERAPIEN</b>	
Ciclosporin Weichkapseln L04AD01 25, 50 und 100 mg Weichkapseln Ciclosporin 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen z.B. Ciclosporin Pro	Ciclosporin Pro ist indiziert bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, falls eine systemische Therapie erforderlich ist.
Dupilumab D11AH05	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®	
Baricitinib L04AA37 Olimiant®	Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen.
<b>Systemische Glucokortikoide</b>	
z.B. 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.
z.B. 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, Arzneimittellexanthem), 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: AMIS Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2020-B-402 (Tralokinumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 2. Februar 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse.....	6
3.2 Cochrane Reviews.....	16
3.3 Systematische Reviews.....	33
3.4 Leitlinien.....	68
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	75
Referenzen.....	77

## **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
EASI	Eczema Area and Severity Index
EC-MPS	entericcoated mycophenolate sodium
ECP	extracorporeal photopheresis
EDI	Eczema Disability Index
ETFAD	European Task Force Atopic dermatitis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GISS	Global Individual Sign Score
GoR	Grade of Recommendations
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard Ratio
IGA	Investigator Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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**

Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation atopische Dermatitis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 15.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 660 Quellen. 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 Quellen 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 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2020 [9].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Balneophototherapie bei atopischem Ekzem vom 20. März 2020.

#### **Fazit**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat der in seiner Sitzung am 20. März 2020 beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz 2006 S. 1523), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), wie folgt zu ändern:

(...)

3. Der neue § 2 wird wie folgt geändert:

d) Folgender Absatz 2 wird angefügt:

„Die Photosoletherapie gemäß § 1 Absatz 2 darf bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem angewendet werden. Von einem mittelschweren Ekzem wird in der Regel bei einem SCORAD-Score größer 25 ausgegangen.“

e) Folgender Absatz 3 wird angefügt:

„Die Indikationsstellung bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren darf nur nach sorgfältiger Prüfung der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen erfolgen.“

(...)

---

#### **G-BA, 2020 [16].**

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, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) vom 20. Februar 2020

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. August 2019)**

Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- Ciclosporin

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

---

## **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie)**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

---

### **G-BA, 2018 [15].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 – Dupilumab.

#### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26.09.2017)**

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

- topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA1 /NB-UVB2)
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

<sup>1</sup> UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen

<sup>2</sup> Schmalband-UVB (311 nm)

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

### **G-BA, 2020 [14].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln; letzte Änderung in Kraft getreten am 27.06.2020

#### **Pimecrolimus**

(z. B. Elidel<sup>®</sup>)

Beschluss vom: 04.09.2003

In Kraft getreten am: 07.01.2004

BAnz. Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68

### Indikation

Pimecrolimus ist zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzems zur

- Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen
- intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zur vollständigen Abheilung und sollte dann abgesetzt werden. Nach Unterbrechung beziehungsweise bei Langzeittherapie sollte die Behandlung beim ersten Wiederauftreten der Symptome erneut begonnen werden, um das Auftreten weiterer Krankheitsschübe zu verhindern.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerolmono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

Angesicht des fehlenden Nachweises einer Überlegenheit gegenüber schwach wirksamen topischen Steroiden und fehlender hinreichend aussagekräftiger placebokontrollierter Studien bei Erwachsenen ist die Anwendung nur wirtschaftlich bei leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzem

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen, dies gilt auch für den Einsatz als Second-Line-Behandlung.

Die bisherigen verblindeten, placebovergleichenden Studien gingen nicht über sechs Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung der unterschiedlichen Behandlungsoptionen, insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen, zurzeit nicht möglich ist.

Pimecrolimus ist mittelstark bis stark wirksamen Glukokortikoiden unterlegen. Ob es eine vergleichbare Wirksamkeit zu schwach wirksamen Kortikosteroiden hat, ist nicht belegt. Direkt vergleichende Untersuchungen zu schwach wirksamen Steroiden fehlen. Der Stellenwert der Behandlung mit Pimecrolimus, insbesondere im direktem Vergleich zum optimierten Einsatz von schwach wirksamen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar.

Ein kortisonsparender Effekt zu einem solchen Therapieregime ist nicht belegt.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Pimecrolimus ist nur zugelassen für Kinder ab 2 Jahren, bei jüngeren traten vermehrt Nebenwirkungen auf. Der Einsatz ist daher nicht vertretbar und somit unwirtschaftlich.

Kombinationsbehandlungen von Pimecrolimus

- mit systemischen oder wirkstoffhaltigen topischen Arzneimitteln sind nicht untersucht. Die Wirksamkeit ist nicht belegt und von daher ist der Einsatz unwirtschaftlich.
- mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt.

### **Tacrolimus**

(zum Beispiel Protopic®)

Beschluss vom: 04.09.2003

In Kraft getreten am: 07.01.2004

BAnz. 2004 Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68

#### Indikation

Tacrolimus ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Es kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zu drei Wochen und wird dann auf einmal täglich reduziert und bis zur Abheilung fortgeführt, danach abgesetzt. Bei Kindern ist nur die Wirkstärke 0,03 % indiziert. Bei Erwachsenen (ab 16 Jahren) sollte mit der 0,1 % Salbe begonnen werden bei zweimal täglicher Anwendung für eine Dauer von bis zu drei Wochen. Danach sollte die Stärke auf 0,03 % bei zweimal täglicher Anwendung reduziert werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu verringern.

Ist nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs und Hartparaffin.

Tacrolimus darf nur von Dermatologen beziehungsweise Ärzten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung des atopischen Ekzems mit immunmodulierenden Therapien verschrieben werden.

#### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Tacrolimus ist nur zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Die zur Zulassung führenden vergleichenden Studien haben solche Patienten nicht explizit eingeschlossen. Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen.

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

In den direkt vergleichenden Untersuchungen traten mehr lokale Nebenwirkungen unter Tacrolimus-Salbe und auch unter der Salbengrundlage allein als unter Kortikosteroidbehandlung auf. Die bisherigen vergleichenden Studien gingen nicht über drei Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen der unterschiedlichen Behandlungsoptionen zurzeit nicht möglich ist.

Der Stellenwert der Behandlung mit Tacrolimus, insbesondere im direktem Vergleich zum optimierten Einsatz von topischen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar. Tacrolimus scheint eine vergleichbare Wirksamkeit wie mittelstark bis stark wirksame Glukokortikoide zu haben.

Vergleichende Untersuchungen zu topischen Glukokortikoiden wurden durchgeführt. Bei Kindern war Tacrolimus dem schwach wirksamen 1 % Hydrocortisonacetat in zwei Studien überlegen. Allerdings wird die Wahl des schwach wirksamen Referenzsteroids wegen dessen begrenzter Wirksamkeit als nicht optimal angesehen. Im Vergleich zu einem mittelstarken Kortikosteroid (0,1 % Hydrocortisonbutyrat) ergab sich bei Erwachsenen kein signifikanter Unterschied der Wirksamkeit. In zwei vergleichenden japanischen Studien der Phase III mit insgesamt 329 Patienten war die Wirksamkeit von 0,1 % Tacrolimus dem stark wirksamen topischen Kortikosteroid (0,12 % Betamethasonvalerat) vergleichbar und dem mittelstark wirksamen 0,1% Alcometasondipropionat überlegen.

Unter Tacrolimus und auch unter der Salbengrundlage allein traten mehr lokale Nebenwirkungen auf als unter Kortikosteroiden.

Das Wiederauftreten der Erkrankung war bisher nicht Ziel von Untersuchungen. In den US-amerikanischen Studien kam es bei ungefähr der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen der Therapie zu einem erneuten Schub. In den europäischen Untersuchungen hielt eine moderate Verbesserung bei etwa der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen an.

---

#### **G-BA, 2018 [12].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens gemäß §135 Abs. 1 SGB V: Synchroner Balneophototherapie bei atopischem Ekzem

Siehe auch G-BA, 2018 [13].

#### **Fazit/Ergebnis:**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 folgenden Beschluss gefasst:

I. Das Bewertungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 SGB V über die synchrone Balneophototherapie bei atopischem Ekzem, zu dem die Beschlussfassung mit Beschluss vom 13. März 2008 ausgesetzt wurde (siehe Anlage III Nummer 2 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), wird wiederaufgenommen.

II. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Fortsetzung der Bewertung der synchronen Balneophototherapie bei atopischem Ekzem nach I. unter Zugrundelegung des Zeitplans (siehe Anlage) beauftragt.

III. Der Unterausschuss Methodenbewertung kann das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der synchronen Balneophototherapie bei atopischem Ekzem beauftragen.

---

## **G-BA, 2003 [10].**

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Pimecrolimus zur topischen Behandlung

### **Indikation**

Pimecrolimus ist zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzems zur

- Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen,
- intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zur vollständigen Abheilung und sollte dann abgesetzt werden. Nach Unterbrechung beziehungsweise bei Langzeittherapie sollte die Behandlung beim ersten Wiederauftreten der Symptome erneut begonnen werden, um das Auftreten weiterer Krankheitsschübe zu verhindern.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerolmono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.

### **Wirksamkeit**

Es wurden drei placebokontrollierte Hauptstudien zum Beleg der Wirksamkeit durchgeführt, die alle über sechs Wochen eine Doppelblindphase enthielten und eine sich anschließende 20-wöchige Phase, in der offen behandelt wurde. Endpunkt aller drei Studien war die Gesamtbewertung durch den Prüfarzt (IGA = Investigator Global Assessment) nach sechs Wochen. In allen Studien wurde Pimecrolimus 1% zweimal täglich gegen die Cremegrundlage getestet. Es erfolgte jeweils eine 2:1-Randomisierung.

In zwei Studien wurden Patienten in identischen Designs im Alter von 2 bis 17 Jahren behandelt. Der primäre Endpunkt zeigte eine statistisch-signifikante Überlegenheit gegenüber Cremegrundlage an dem prädefinierten Endpunkt in einer Studie, während dies in der anderen Studie nicht erreicht wurde. Die kombinierte Auswertung, die auch publiziert wurde, zeigt eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo.

Die dritte Studie wurde in fast identischem Design bei Kindern im Alter von 3 bis 21 Monaten durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Cremegrundlage. Allerdings näherte sich der Anteil der Kleinkinder, die in der Verumgruppe in der Doppelblindphase unter Nebenwirkungen litten, dem Niveau statistisch signifikant ( $p=0,052$ ). In der sich anschließenden offenen Phase blieb die Rate der Nebenwirkungen unter Pimecrolimus 1% weitgehend konstant (79,5%), während die Kinder, die von Cremegrundlage auf Pimecrolimus umgestellt wurden, eine deutliche Zunahme an Nebenwirkungen erlitten. Signifikant häufiger waren Fieber (31,7% versus 12,7%), Durchfall (8,1% versus 0%) und Otitis media (4,1% versus 0%). Gehäuft traten auch Infektionen des oberen Respirationstraktes auf (Differenz 9,3%), Nasopharynx-Infektionen (6,7%), Gastroenteritis (4,1%) etc. Beispielhaft kann hier die Inzidenz der Otitis media aufgeführt werden. Während der Doppelblindphase

lag sie bei 0% in der Gruppe der Kinder, die mit Cremegrundlage behandelt wurden. Nach Umstellung auf Pimecrolimus in der offenen Phase stieg sie auf 7,1% an. In der Behandlungsgruppe, die durchgängig mit Pimecrolimus behandelt wurde, stieg sie von 4,1% auf 9,4%, sodass angenommen werden kann, dass das Risiko mit der Dauer der Behandlung ansteigt.

Die gepoolte Analyse aller drei Studien erreichte statistische Überlegenheit am 43. Tag ( $p < 0,001$ ), als 160 Patienten (41%) der mit Pimecrolimus behandelten Patienten erfolgreich behandelt waren im Vergleich zu lediglich 40 (20,1%) der mit Placebo behandelten.

Die drei Hauptstudien wurden einer gemeinsamen Subgruppenanalyse unterzogen. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit von Pimecrolimus 1% in allen Subgruppen bis auf einen TBSA von  $>60\%$  (total body surface area).

Eine vergleichbare placebokontrollierte Studie wurde bei Erwachsenen nicht durchgeführt.

In einer sechsarmigen Studie an Erwachsenen wurden vier Wirkstärken Pimecrolimus versus Cremegrundlage versus ein stark wirksames Kortikosteroid (0,1% Betamethasonvalerat) an 260 Patienten über drei Wochen geprüft. Betamethason war in dieser Dosisfindungsstudie wirksamer als Pimecrolimus.

In einer doppelblind randomisierten, 12-monatigen Studie an Erwachsenen wurde bei 658 Patienten Pimecrolimus im Vergleich zu einem mittelstark wirksamen Kortikosteroid (Triamcinolonacetonid 0,1%) beziehungsweise für Gesicht, Nacken und intertriginiöse Areale mit einem schwach wirksamen Kortikosteroid (Hydrocortisonacetat 1%) verglichen. In dieser multizentrischen Studie mit 1:1-Randomisierung war zu allen Beobachtungszeitpunkten das Kortikosteroid statistisch signifikant Pimecrolimus überlegen. Entsprechend unterbrachen Patienten unter Kortikosteroiden deutlich seltener die Therapie als unter Pimecrolimus (8,2% versus 36,3%).

Zudem sprachen die Patienten, die mit topischen Kortikosteroiden behandelt wurden, deutlich schneller auf die Therapie an.

In einer randomisierten und multizentrischen, doppelblind placebokontrollierten (Cremegrundlage) Studie mit einer Randomisierung von 2:1 wurde in beiden Therapiearmen beim Schub die Studienmedikation zusammen mit blinden Emollientien verabreicht. Bei einem Schub wurde mit Kortikosteroiden behandelt. Im Anschluss daran wurde wiederum über sieben Tage mit Pimecrolimus beziehungsweise Placebo therapiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Schubrate nach sechs Monaten (Schub wurde definiert als IGA von 4 oder 5 sowie einer Second-Line-Kortikoid-Therapie innerhalb von drei Tagen nach klinischer Visite). Die Studie wurde über insgesamt 12 Monate fortgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren. Die Anzahl der Patienten, die keinerlei Schübe erlitten, war nach sechs Monaten fast doppelt so hoch wie in der placebokontrollierten Gruppe (61% versus 34,2%). Dies veränderte sich nicht wesentlich nach 12 Monaten (50,8% versus 28,3%). Die Anzahl der Patienten, die Schübe erlitten, unterschied sich in den zwei Armen nach sechs Monaten nicht wesentlich, einen Schub erlitten in beiden Armen 10,1% der Patienten, zwei Schübe unter Pimecrolimus 2,5% und unter Placebo 5,1% und mehr als zwei Schübe 1,9% beziehungsweise 2,5%. Die Aussagekraft der Studie wird eingeschränkt dadurch, dass schwach, mittelstark und stark wirksame Glukokortikosteroide eingesetzt wurden und häufig das Protokoll verletzt wurde, insgesamt 53,6% Protokollverletzungen in der Gruppe, die Pimecrolimus erhielten, und 58,6% der Patienten, die Placebo erhielten. Ganz wesentlicher Mangel der Studie ist der verpflichtende Gebrauch von Pimecrolimus oder Placebo über sieben Tage nach der Behandlung des Schubs mit topischen Kortikosteroiden, der dazu führt, dass die mit Pimecrolimus behandelte Gruppe insgesamt sieben Tage länger eine aktive

Arzneimitteltherapie im Vergleich zu Placebo erhält. Unter diesen Aspekten ist die Studie nicht in der Lage, für sich in Anspruch zu nehmen, nachweisen zu können, dass Pimecrolimus die Anzahl der Schübe bei atopischer Dermatitis im Vergleich zur „Standardbehandlung“ zu vermindern oder insbesondere auch eine Reduktion des Gebrauchs von topischen Kortikosteroiden zu induzieren vermag. Im Studiendesign vergleichbare Studien wurden bei Kindern im Alter von 3 bis 23 Monaten und Erwachsenen durchgeführt. Auf sie trifft die gleiche Kritik zu.

### **Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Reaktionen am Anwendungsort, die von zirka 19% der mit Elidel® behandelten Patienten und von zirka 16% der Patienten der Kontrollgruppe berichtet wurden. Diese Reaktionen traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, sie waren schwach bis mäßig stark und von kurzer Dauer.

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,9% zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl waren sie auf Infektionen zurückzuführen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklingen. Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, sollten überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine akute infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Pimecrolimus in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit ausgedehnter atopischer Dermatitis wird empfohlen, Impfungen während behandlungsfreier Intervalle durchzuführen. Pimecrolimus sollte nicht gleichzeitig mit topischen Kortikosteroiden oder anderen topischen antiinflammatorischen Produkten appliziert werden. Es gibt keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung von immunsuppressiven Therapien bei atopischem Ekzem, wie Azathioprin oder Ciclosporin.

Gemäß US-amerikanischer Fachinformation zeigte sich in Photokanzerogenitätsstudien beim Tier eine Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Tumorformationen durch die Cremegrundlage. Da die Relevanz dieser Daten für den Menschen nicht bekannt ist, sollten während der Behandlung mit Pimecrolimus-Creme ausgedehnte Bestrahlungen der Haut mit ultraviolettem Licht, wie beispielsweise in Solarien, oder die Therapie mit PUVA, UVA oder UVB vermieden werden. Der Arzt sollte die Patienten auf angemessene Sonnenschutzmaßnahmen hinweisen, wie eine Minimierung der Aufenthaltszeit in der Sonne, Benutzung von Sonnenschutzprodukten und Bedeckung der Haut mit entsprechender Kleidung.

Bei Kindern unter zwei Jahren traten, wie dargestellt, vermehrt Nebenwirkungen auf. Die Anwendung von Pimecrolimus bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen.

Eine Behandlung mit Pimecrolimus kann mit einem erhöhten Risiko für eine Herpes-simplex-Infektion oder Eczema herpeticum einhergehen (erkennbar an einer schnellen Ausbreitung von bläschenartigen und erosiven Läsionen). Bei Vorhandensein einer Herpes-simplex-Infektion sollte an der betroffenen Stelle die Behandlung nicht fortgesetzt werden, bis die virale Infektion abgeklungen ist. Obwohl bei Patienten, die mit Pimecrolimus behandelt wurden, bakterielle Autoinfektionen seltener waren als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kann bei Patienten mit schwerem atopischen Ekzem das Risiko für bakterielle Hautinfektionen (Impetigo) während der Behandlung mit Elidel® erhöht sein. Pimecrolimus darf nicht auf Bereiche aufgetragen werden, die von akuten viralen Hautinfektionen betroffen sind (Herpes simplex, Windpocken).

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und

generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Kontakt mit Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden, das Gleiche gilt für Okklusionsverbände.

---

**G-BA, 2003 [11].**

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Tacrolimus zur topischen Behandlung

**Indikation**

Tacrolimus ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Es kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zu drei Wochen und wird dann auf einmal täglich reduziert und bis zur Abheilung fortgeführt, danach abgesetzt. Bei Kindern ist nur die Wirkstärke 0,03% indiziert. Bei Erwachsenen (ab 16 Jahren) sollte mit der 0,1% Salbe begonnen werden bei zweimal täglicher Anwendung für eine Dauer von bis zu drei Wochen. Danach sollte die Stärke auf 0,03% bei zweimal täglicher Anwendung reduziert werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu verringern.

Ist nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs und Hartparaffin.

Tacrolimus darf nur von Dermatologen beziehungsweise Ärzten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung des atopischen Ekzems mit immunmodulierenden Therapien verschrieben werden.

**Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit wurde in fünf maßgeblichen Phase-III-Studien geprüft, die in Europa und Amerika durchgeführt wurden. Bei den eingeschlossenen Patienten war im Durchschnitt ein Drittel der Körperoberfläche erkrankt und ungefähr die Hälfte der Patienten litten unter einer schweren Erkrankung.

Die Behandlung mit Tacrolimus-Salbe zeigte im Vergleich zur Salbengrundlage in direkt vergleichenden Studien über eine Behandlungsdauer von drei bis zwölf Wochen signifikant bessere Ergebnisse. Ungefähr drei- bis viermal mehr Patienten sprachen auf Tacrolimus versus Salbengrundlage an (Salbengrundlage 7–8%, 0,03% Tacrolimus zirka 35%, 0,1% Tacrolimus zirka 40%).

Vergleichende Untersuchungen zu topischen Glukokortikoiden wurden durchgeführt. Bei Kindern war Tacrolimus dem schwach wirksamen 1% Hydrocortisonacetat in zwei Studien überlegen. Allerdings wird die Wahl des schwach wirksamen Referenzsteroids wegen dessen begrenzter Wirksamkeit als nicht optimal angesehen. Im Vergleich zu einem mittelstarken Kortikosteroid (0,1% Hydrocortisonbutyrat) ergab sich bei Erwachsenen kein signifikanter

Unterschied der Wirksamkeit. In zwei vergleichenden japanischen Studien der Phase III mit insgesamt 329 Patienten war die Wirksamkeit von 0,1% Tacrolimus dem stark wirksamen topischen Kortikosteroid (0,12% Betamethasonvalerat) vergleichbar und dem mittelstark wirksamen 0,1% Alcometasondipropionat überlegen.

Unter Tacrolimus und auch unter der Salbengrundlage allein traten mehr lokale Nebenwirkungen auf als unter Kortikosteroiden.

Das Wiederauftreten der Erkrankung war bisher nicht Ziel von Untersuchungen. In den US-amerikanischen Studien kam es bei ungefähr der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen der Therapie zu einem erneuten Schub. In den europäischen Untersuchungen hielt eine moderate Verbesserung bei etwa der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen an.

### **Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Bei 50% aller Patienten traten Nebenwirkungen in Form von Hautreizungen verschiedener Art im behandelten Bereich auf. Brennen, Jucken und Hautrötung traten sehr häufig auf und verschwanden in der Regel innerhalb einer Woche. Erhöhte Empfindlichkeit in der Haut und Prickeln sowie Hyperästhesie wurden ebenso wie lokale Unverträglichkeit gegenüber Alkohol häufig beobachtet. Unter den häufigen Nebenwirkungen finden sich auch Follikulitis, Akne und Herpes simplex (Herpes, Fieberbläschen, Eczema herpeticatum [Kaposi varicelliforme Eruption]).

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,8% zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl handelte es sich um Infektionen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklingen. Bei transplantierten, mit Immunsuppressiva behandelten Patienten ist das Risiko der Entstehung eines Lymphoms erhöht; daher sind mit Tacrolimus behandelte Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Tacrolimus in Erwägung zu ziehen.

Die Auswirkungen der Behandlung auf das sich entwickelnde Immunsystem bei Kindern ist nicht bekannt. Impfungen sollten nicht während der Behandlung mit Tacrolimus verabreicht werden. Bei abgeschwächten Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Masern, Mumps, Röteln oder Kinderlähmung) beträgt die Karenzzeit 28 Tage, bei inaktivierten Impfstoffen (z. B. gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten oder Grippe) 14 Tage.

In einer Photokanzerogenitätsstudie wurden haarlose Albinomäuse chronisch mit Tacrolimus-Salbe und UV-Bestrahlung behandelt. Die mit Tacrolimus-Salbe behandelten Tiere zeigten eine statistisch signifikante Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Hauttumoren (Plattenepithelkarzinome) und eine erhöhte Anzahl von Tumoren. Inwieweit diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind, ist unbekannt. Nach der Fachinformation des Herstellers sollte während der Behandlung mit Tacrolimus-Salbe die Haut möglichst nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die Anwendung von ultraviolettem (UV) Licht in Solarien sowie die Therapie mit UVB oder UVA in Kombination mit Psoralenen (PUVA) sollte vermieden werden. Der Arzt muss die Patienten über geeignete Lichtschutzmaßnahmen beraten (z. B. Vermeidung von Aufenthalt in der Sonne, Anwendung von Lichtschutzmitteln und Abdeckung der Haut mit entsprechender Kleidung).

Ob eine Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren mit dem Risiko einer lokalen, eventuell zu Infektionen oder kutanen Malignomen führenden Immunsuppression verbunden ist, ist nicht bekannt.

Hautpflegemittel dürfen innerhalb von zwei Stunden vor beziehungsweise nach Applikation von Tacrolimus nicht im gleichen Hautbereich angewendet werden. Über die gleichzeitige Verwendung anderer topischer Präparate und systemischer Steroide oder Immunsuppressiva liegen keine Erfahrungen vor. Die gleichzeitige systemische Verabreichung von CYP3A4-Hemmern (z. B. Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol und Diltiazem) bei Patienten mit ausgedehnter und/oder erythrodermischer Erkrankung sollte mit Vorsicht erfolgen.

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Das Gleiche gilt für Okklusivverbände. Der Kontakt mit Augen und Schleimhaut ist zu vermeiden. Die Salbe darf auf infizierten Hautstellen nicht angewendet werden.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

### **Ferguson L et al., 2018 [7].**

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).

	Veien 2005	Rahman 2006	Nettis 2002	Friedmann 2007	Capella 2001	
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  $\pm$  SD) decreased for the montelukast group from  $52.70 \pm 15.95$  to  $37.41 \pm 6.04$  at 4 weeks ( $P = 0.003$ ), but the score only changed from  $53.31 \pm 15.17$  to  $48.58 \pm 14.37$  ( $P = 0.088$ ) 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.

### *Kommentare zum Review*

- Die Studiendauern sind mit 4-8 Wochen sehr kurz.
- Nur eine Studie umfasst die Indikation der Synopse (Rahman 2006, 31 participants [17 males and 14 females] aged 6 years and above, who suffered from eczema diagnosed

with criteria of Hanifin and Rajka, at least year of intermittent or persistent symptoms of eczema and SCORAD  $\geq 30$ ).

---

**Matterne U et al., 2019 [18].**

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	?	?	?	?	?	?	?
Iikura 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  $\leq$  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 ( $\text{Chi}^2$  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);  $\text{Chi}^2$  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*

- 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 [21].**

#### **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**

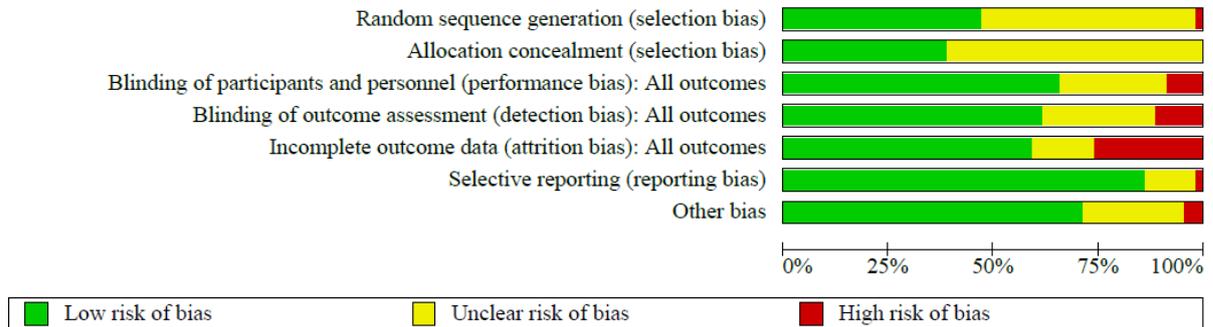
##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 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)	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

	Network estimate					
Lebrikizumab (1 RCT; 46 participants)	<b>RR 1.40</b> (0.83 to 2.36)	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 imprecision	45
ASN002 (1 RCT; 27 participants)	<b>RR 1.50</b> (0.38 to 5.92)	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)	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 imprecision	19.6
Placebo	Reference comparator	Reference comparator	Not estimable	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)	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)	<b>High</b>	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 (≤ 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 inter- vention	With in- ter- vention	Difference		
QAW039 (1 RCT; 76 participants)	<b>RR 0.09</b> (0.01 to 0.76) Network estimate	54 per 1000	5 per 1000	49 more per 1000 (13 more to 53 more)	<b>Moderate</b> confidence in estimate due to some concern of within-study bias	94.2
Dupilumab (9 RCTs; 1663 participants)	<b>RR 0.37</b> (0.23 to 0.59) Network estimate	54 per 1000	20 per 1000	34 more per 1000 (22 more to 44 more)	<b>Low</b> confidence in estimate due to major concern of within-study bias	75.5
Timapiprant (1 RCT; 70 participants)	<b>RR 0.34</b> (0.07 to 1.62) Network estimate	54 per 1000	18 per 1000	36 more per 1000 (33 fewer to 50 more)	<b>Low</b> confidence in estimate due to major concern of imprecision	74
Tezepelumab (1 RCT; 56 participants)	<b>RR 0.65</b> (0.11 to 3.77) Network estimate	54 per 1000	35 per 1000	19 more per 1000 (149 fewer to 48 more)	<b>Low</b> 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	Refer- ence com- parator	Not es- timable	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.

### 3.3 Systematische Reviews

---

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

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:

- Han Y et al., 2017 [17]. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials
- Xu et al., 2017 [25]. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults
- Snast I et al., 2018 [23]. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis
- Wang FP et al., 2018 [24]. Dupilumab treatment in moderate-to-severe 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



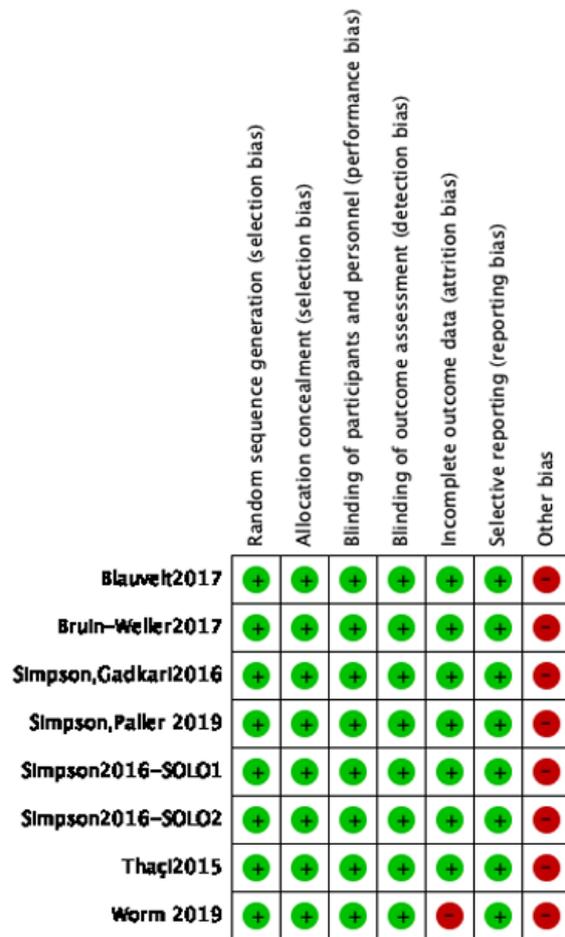
## Population

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
Thaçi 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;

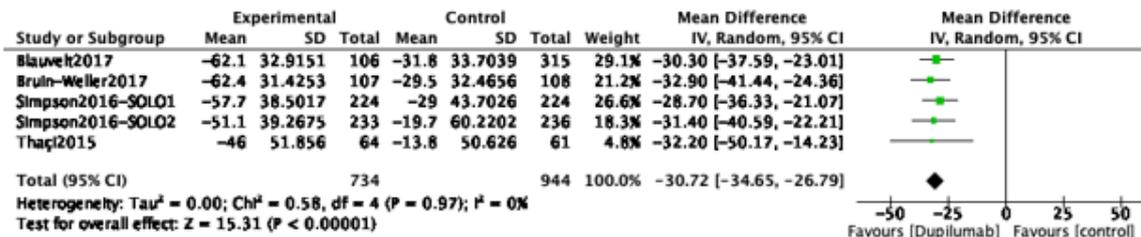
- The RCTs included in the SR evaluated 1678 adults and 167 adolescents with moderate-to-severe AD inadequately controlled by topical treatment. Follow-up under treatment ranged from 16 weeks<sup>36,37,39,40</sup> to 1 year.<sup>38</sup> One RCT recruited responders from SOLO trials and continued the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

Qualität der Studien:



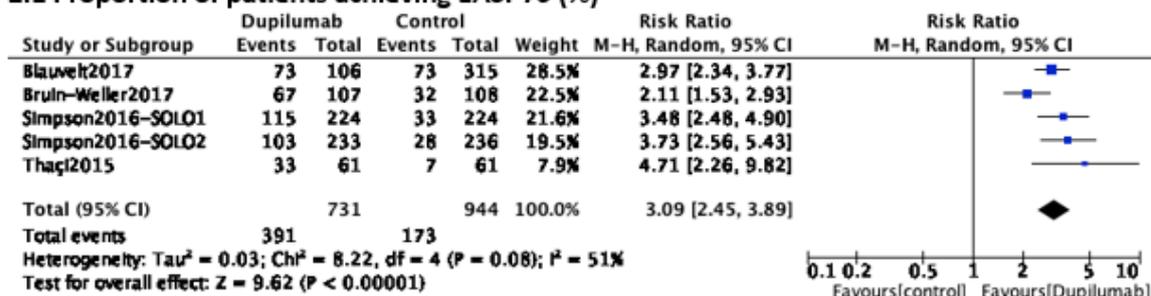
Studienergebnisse:

Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) score

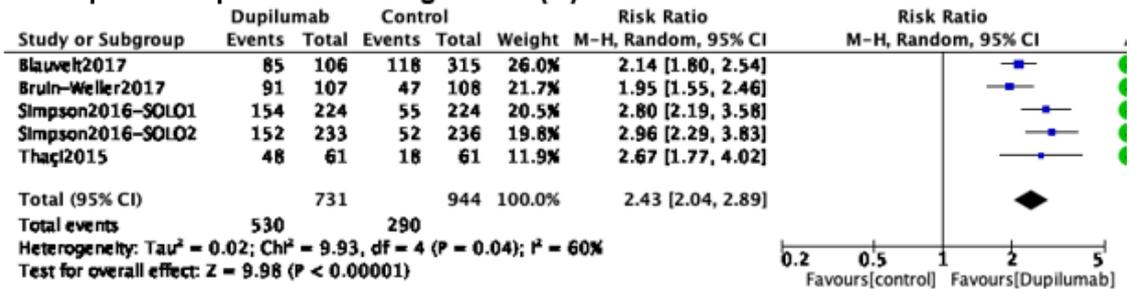


• Eczema Area and Severity Index (EASI)

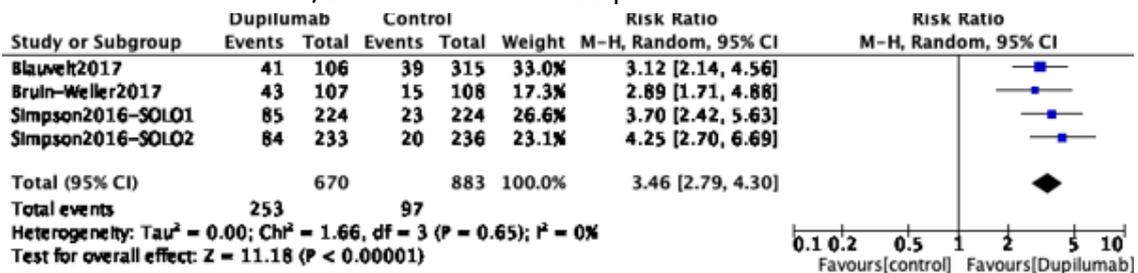
2.1 Proportion of patients achieving EASI-75 (%)



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

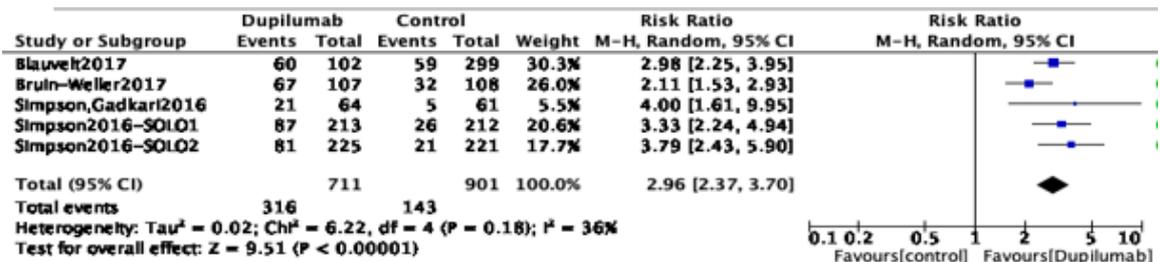


- IGA score achieved 0/1 and reduction of  $\geq 2$  points from baseline

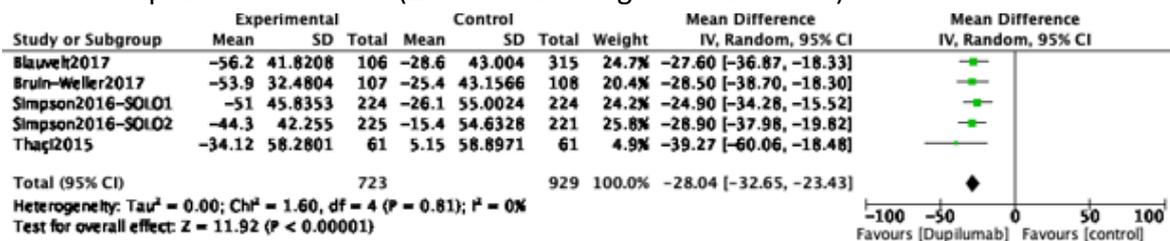


- Pruritus

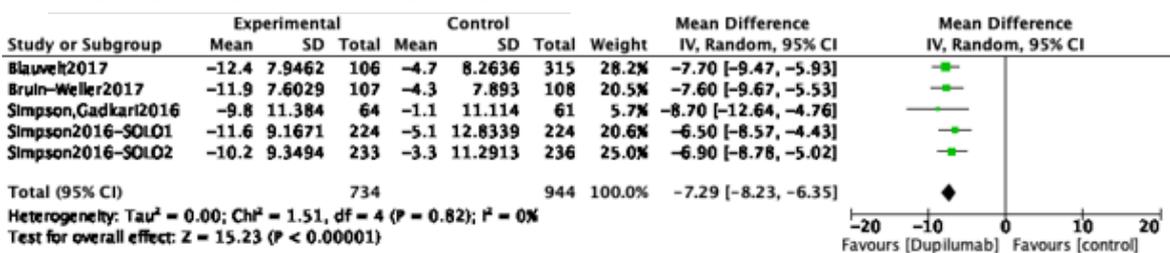
- Improvement in peak score on numerical rating scale (NRS) for pruritus  $\geq 4$  points



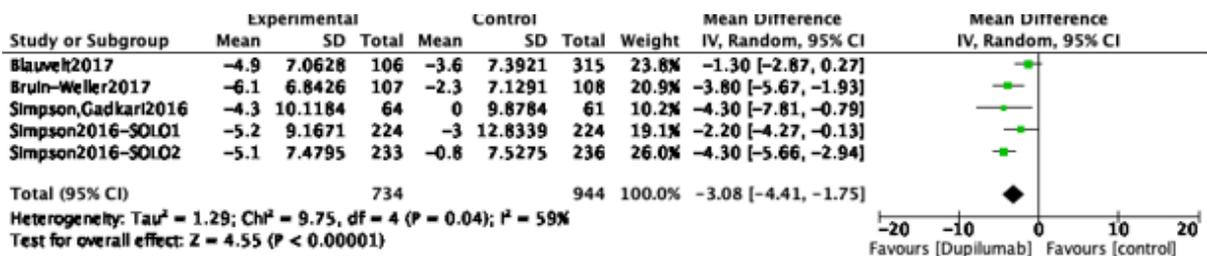
- Peak pruritus NRS score (LS mean % change from baseline)



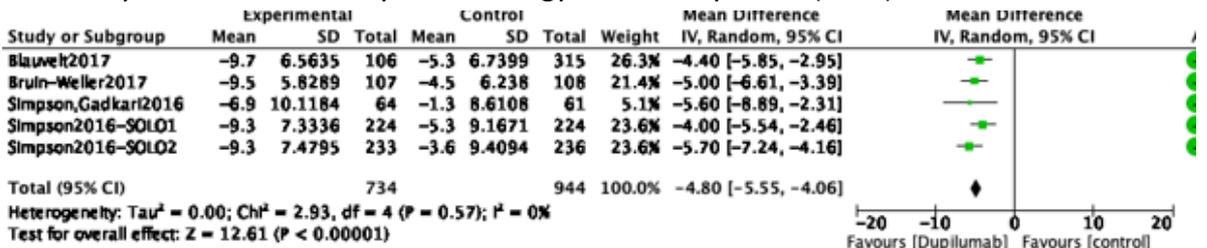
- Patient-Oriented Eczema Measure



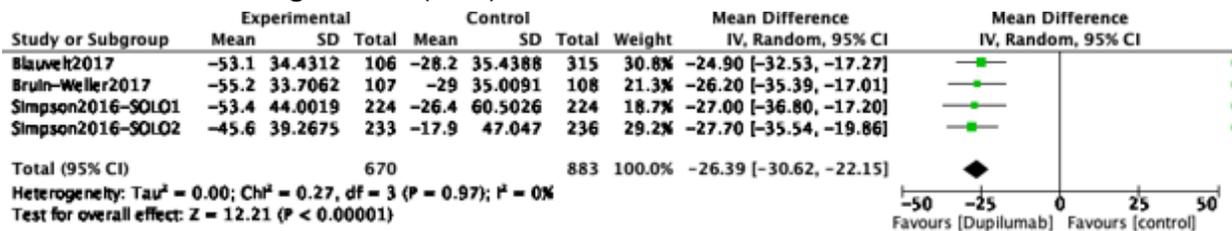
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)



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

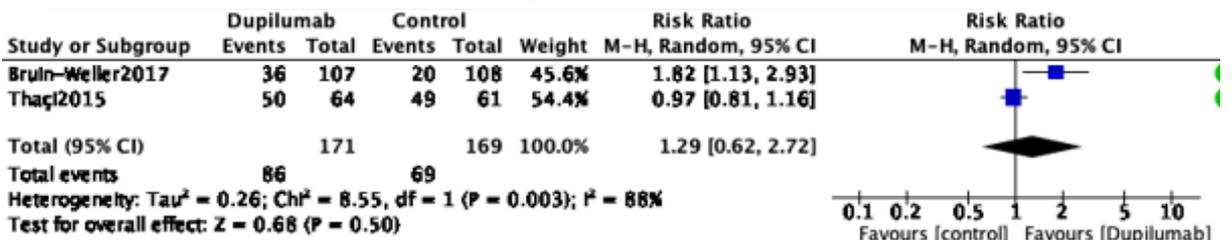


- Global Individual Signs Score (GISS)

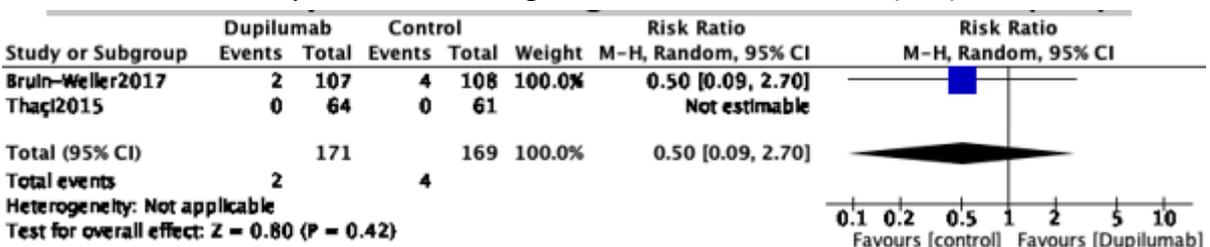


- Safety

- 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>6,7,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>12j</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

**Agache 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.

---

### **Fleming P et al., 2018 [8].**

Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials.

#### **Fragestellung**

To determine the impact of dupilumab on rates of skin and other infections in patients with moderate-to-severe AD

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with AD

##### Intervention:

- dupilumab

Komparator:

- placebo

Endpunkt:

- skin infection
- overall herpetic infections [of any organ system]
- eczema herpeticum
- overall infections or infestation of any organ system

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed on October 6, 2016, update on June 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 2706 adult participants

Charakteristika der Population:

- moderate-to-severe AD



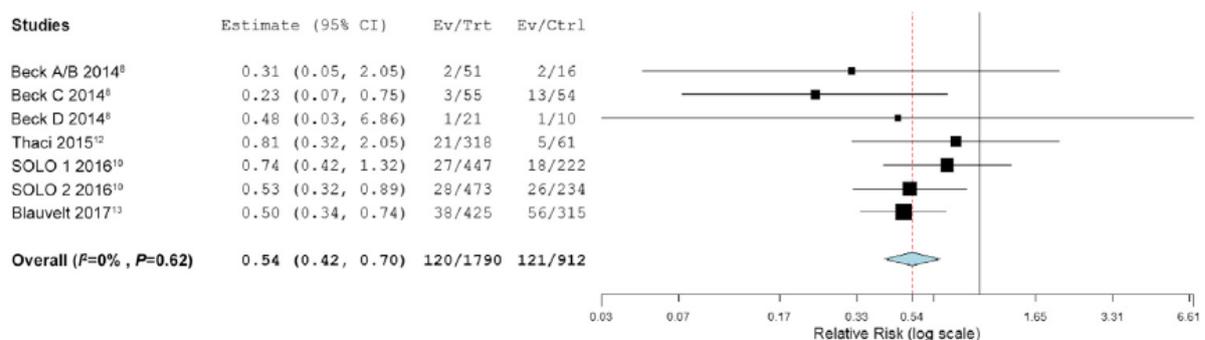
Study ID	Study design and duration	TCS use	Intervention arms	No. randomized
Studies A and B in Beck et al, 2014 <sup>B</sup>	Phase 1 RCT (Combined US and global study) with 4-wk follow-up	Not individually reported	Placebo	16
			Dupilumab, 75 mg (n = 8), 150 mg (n = 22), or 300 mg (n = 21) qwk	51
Study C in Beck et al, 2014 <sup>B</sup>	Phase 2a RCT with 12-wk follow-up	Not individually reported	Placebo	54
			Dupilumab, 300 mg qwk	55
Study D in Beck et al, 2014 <sup>B</sup>	Phase 2a RCT with 4-wk follow-up	Yes	Placebo + TCS	10
			Dupilumab, 300 mg qwk + TCS	21
Thaçi et al, 2015 <sup>12</sup>	Phase 2b RCT dose-finding study of dupilumab with 16-wk follow-up	Not individually reported (counted as non-responders with other therapies)	Placebo	61
			Dupilumab, 300 mg q2wk	64
			Dupilumab, 300 mg qwk	63
			Dupilumab, 200 mg q2wk	62
			Dupilumab, 300 mg q4wk	65
SOLO 1 in Simpson et al, 2016 <sup>10</sup>	Phase 3 RCT with 16-wk follow-up	Not individually reported	Dupilumab, 100 mg q4wk	65
			Placebo	224
			Dupilumab, 300 mg q2wk	224
			Dupilumab, 300 mg qwk	223
SOLO 2 in Simpson et al, 2016 <sup>10</sup>	Phase 3 RCT with 16-wk follow-up	Not individually reported	Placebo	236
			Dupilumab, 300 mg q2wk	233
			Dupilumab, 300 mg qwk	239
Blauvelt et al, 2017 <sup>13</sup>	Phase 3 RCT with 1 y follow-up	Yes	Placebo + TCS	315
			Dupilumab, 300 mg q2wk + TCS	106
			Dupilumab, 300 mg qwk + TCS	319

### Qualität der Studien:

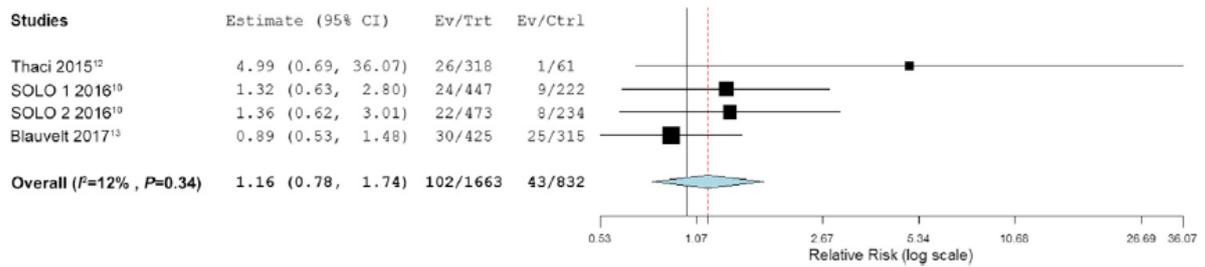
- All studies were considered to be generally at low risk for bias.

### Studienergebnisse:

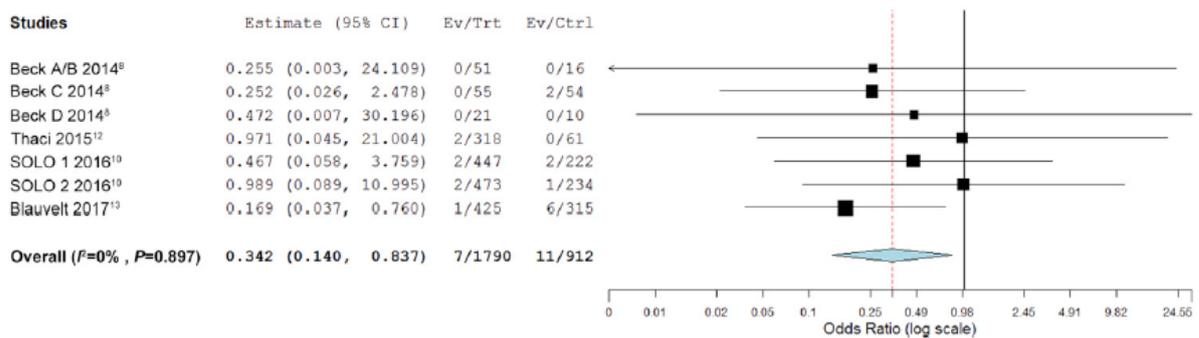
- skin infections



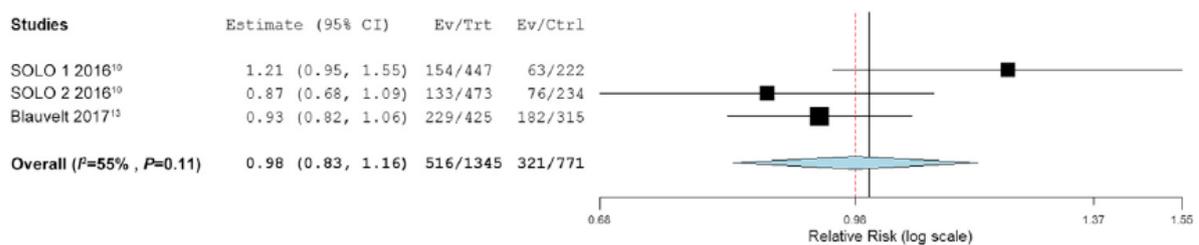
- herpesvirus infections



- eczema herpeticum



- overall infections



### Anmerkung/Fazit der Autoren

Dupilumab was associated with decreased skin infections and eczema herpeticum in our meta-analysis of 8 placebo-controlled RCTs. We did not find an association between dupilumab and overall herpesvirus infections or infections and infestations. The mechanism underlying dupilumab's effects on skin infections is uncertain but is likely related to improvement in AD severity.

### Kommentare zum Review

- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad

---

### Ou Z et al., 2018 [20].

Adverse events of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis

## Fragestellung

To assess the influence of dupilumab on adverse events in adults with moderate-to-severe AD.

## Methodik

### Population:

- patients diagnosed with AD & Investigator's Global Assessment score of patients must have been 3 or higher at screening and baseline;

### Intervention:

- dupilumab

### Komparator:

- placebo

### Endpunkt:

- adverse events

### Recherche/Suchzeitraum:

- comprehensive searches of the MEDLINE, EMBASE, Web of Science and the Cochrane Library from inception to December 2017

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs

### Charakteristika der Population:

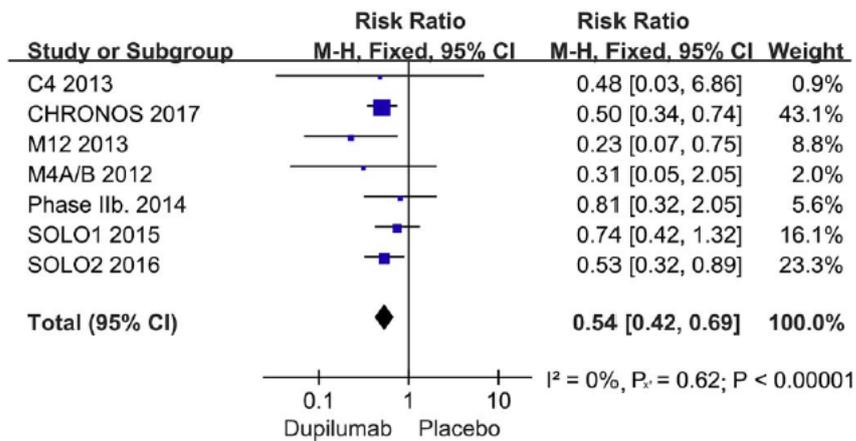
Reference (study, year)	Patients	Outcomes	Intervention (patients)	Control
Beck et al. 2014 (M4A, 2012)	30 adults ( $\geq 18$ y, 58.2% male) with IGA $\geq 3$ , BSA $\geq 10\%$	Skin infection	Dupilumab: 75 mg qw (8), 150 mg qw (8), 300 mg qw (8) for 4 weeks	Placebo
Beck et al. 2014 (M4B, 2012)	37 adults ( $\geq 18$ y, 58.2% male) with IGA $\geq 3$ , BSA $\geq 10\%$	Skin infection	Dupilumab: 150 mg qw (14), 300 mg qw (13) for 4 weeks	Placebo
Beck et al. 2014 (M12, 2013)	109 adults ( $\geq 18$ y, 53.2% male) with IGA $\geq 3$ , BSA $\geq 10\%$	Skin infection	Dupilumab: 300 mg qw (55) for 12 weeks	Placebo
Beck et al. 2014 (C4, 2013)	31 adults ( $\geq 18$ y, 41.9% male) with IGA $\geq 3$ , BSA $\geq 10\%$	Skin infection	Dupilumab + TGC: 300 mg qw (21) for 4 weeks	Placebo + TGC
Thaci et al. 2015 (Phase IIb, 2014)	379 adults ( $\geq 18$ y, 61.7% male) with IGA $\geq 3$ , BSA $\geq 10\%$	Infections <sup>b</sup> ; exacerbation of AD; injection-site reaction; headache	Dupilumab: 300 mg qw (63), 300 mg q2w (64), 200 mg q2w (61), 300 mg q4w (65), 100 mg q4w (65) for 16 weeks	Placebo
Simpson et al. 2016 (SOLO 1, 2015)	671 adults <sup>a</sup> ( $\geq 18$ y, 58.1% male) with IGA $\geq 3$ , BSA $\geq 10\%$	Infections <sup>b</sup> ; exacerbation of AD; injection-site reaction; headache	Dupilumab: 300 mg qw (218), 300 mg q2w (229) for 16 weeks	Placebo
Simpson et al. 2016 (SOLO 2, 2016)	708 adults <sup>a</sup> ( $\geq 18$ y, 57.6% male) with IGA $\geq 3$ , BSA $\geq 10\%$	Infections <sup>b</sup> ; exacerbation of AD; injection-site reaction; headache	Dupilumab: 300 mg qw (237), 300 mg q2w (236) for 16 weeks	Placebo
Blauvelt et al. 2017 (CHRONOS, 2016)	740 adults <sup>a</sup> ( $\geq 18$ y, 60.0% male) with IGA $\geq 3$ , BSA $\geq 10\%$	Infections <sup>b</sup> except urinary tract infection; exacerbation of AD; injection-site reaction; headache	Dupilumab + TGC: 300 mg qw (315), 300 mg q2w (110) for 52 weeks	Placebo + TGC

Qualität der Studien:

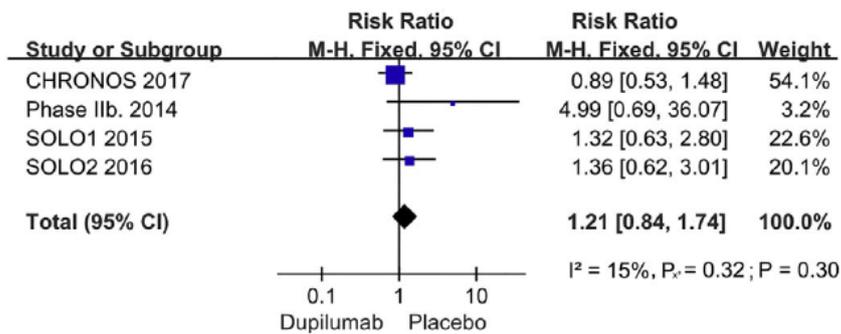
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
C4 2013	+	+	+	+	+	●	+
CHRONOS 2017	+	+	+	+	+	+	+
M12 2013	+	+	+	+	+	●	+
M4A/B 2012	+	+	+	+	+	●	+
Phase IIb. 2014	+	+	+	+	+	+	+
SOLO1 2015	+	+	+	+	+	+	+
SOLO2 2016	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

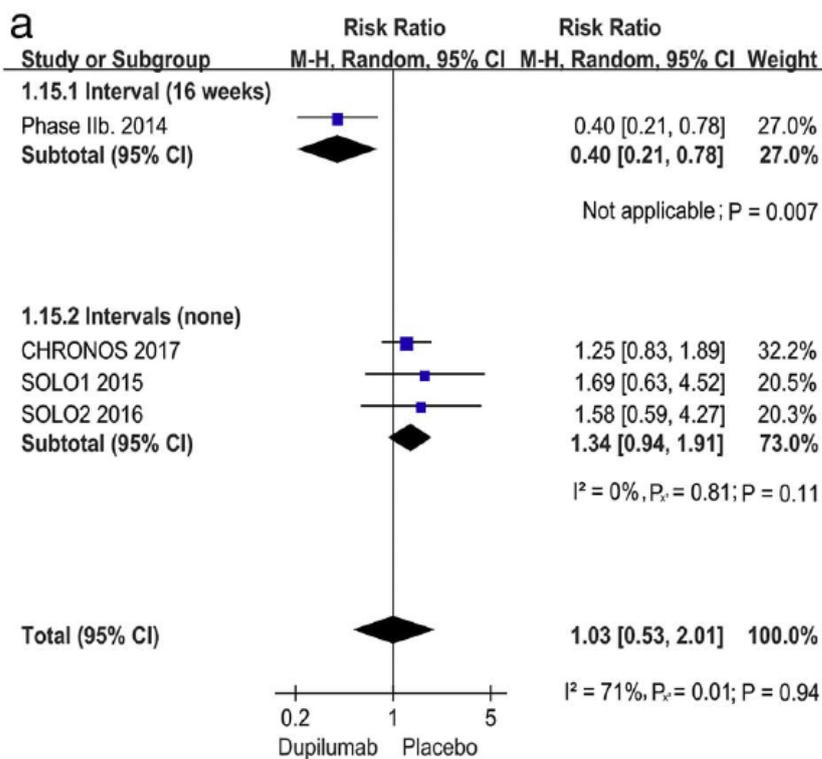
- skin infections



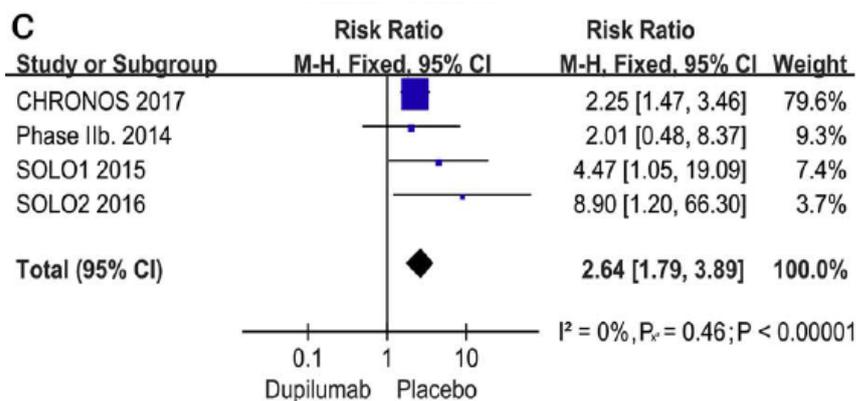
- herpes virus infections



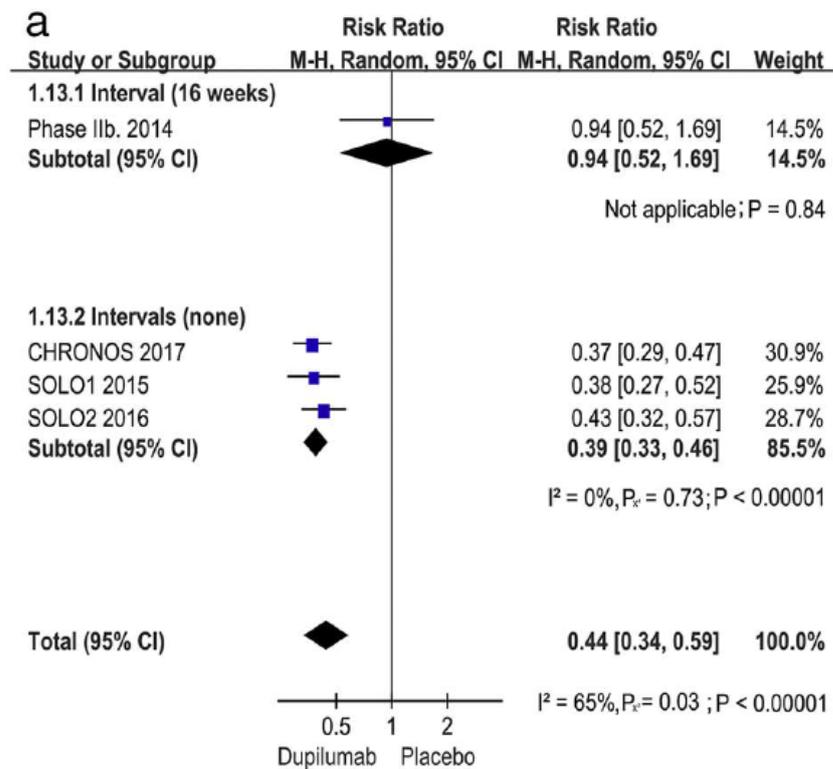
- Upper respiratory tract infection



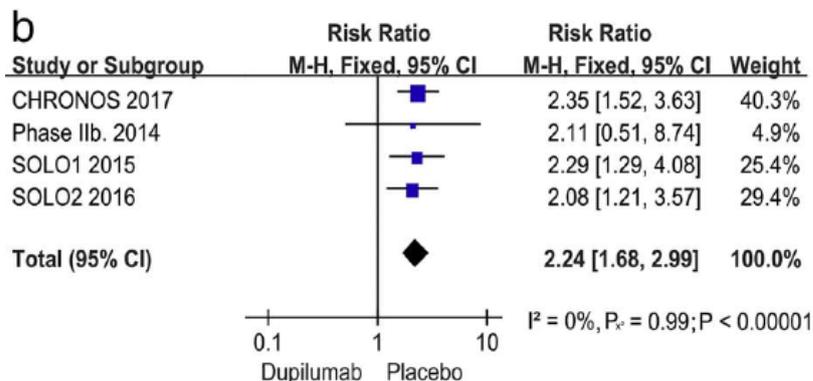
- Conjunctivitis



- Exacerbation of atopic dermatitis



- injection-site reaction



- Nasopharyngitis, urinary tract infection, headache
  - Kein signifikanter Unterschied

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In this study, we have found dupilumab to have few side effects, even decreasing the risk of skin infection and the exacerbation of AD in adults with moderate-to-severe AD. In summary, dupilumab possesses many significant advantages over current therapies for patients with moderate-to-severe AD. However, the long-term safety and effect on the most commonly affected population, children, need to be explored in future clinical research.

### Kommentare zum Review

- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad

---

**Broeders JA et al., 2016 [4].**

Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: a 15-year experience

Siehe auch: Abędź N et al., 2019 [1]. Efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized clinical trials.

**Fragestellung**

To bring the evidence base up to date and determine the therapy of choice for atopic dermatitis by comparing clinical outcome and costs of topical calcineurin inhibitors with corticosteroids.

**Methodik**

Population:

- Patients with atopic dermatitis (adults and children)

Intervention

- Calcineurin-Inhibitoren

Komparator:

- Kortikosteroide (topisch)

Endpunkt:

- Wirksamkeit: improvement of dermatitis and treatment success
- Sicherheit: adverse events, skin burning, pruritus, adverse events related to treatment, adverse events requiring treatment discontinuation, severe adverse events, atrophy, and skin infection.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 5. April 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool, Jadad scoring system

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs

Charakteristika der Population:

- Most studies included patients with moderate to severe atopic dermatitis



**Table II.** Patient characteristics

Author	Therapy	Range age, y	Mean age, y	Male/female	Severity AD	BSA, %
Bieber et al <sup>19</sup>	Calcineurin	2-15	7.5	NR	Severe-very severe	29
	Corticosteroid		7.8	NR		29
Doss et al <sup>20</sup>	Calcineurin	Adult	35	143/140	Moderate-severe	NR
	Corticosteroid		35	117/162		
Doss et al <sup>21</sup>	Calcineurin	2-15	6.9	114/122	Moderate-severe	25
	Corticosteroid		6.6	112/125		24
Hofman et al <sup>22</sup>	Calcineurin	2-11	6.2	58/63	Moderate-severe	27
	Corticosteroid		6.0	47/64		32
Luger et al <sup>23</sup>	Calcineurin	Adult	28	24/21	≥Moderate	NR
	Corticosteroid		32	19/23		
Luger et al <sup>24</sup>	Calcineurin	Adult	33	146/182	Moderate-severe	27
	Corticosteroid		34	153/177		27
Mandelin et al <sup>25</sup>	Calcineurin	Adult	29	9/31	Moderate-severe	58
	Corticosteroid		29	10/30		62
Reitamo et al <sup>26</sup>	Calcineurin	Adult	32	82/109	Moderate-severe	30
	Corticosteroid		31	87/99		36
Reitamo et al <sup>27</sup>	Calcineurin	2-15	7.2	96/90	Moderate-severe	23
	Corticosteroid		7.2	95/90		25
Reitamo et al <sup>28</sup>	Calcineurin	2-15	6.9	95/115	Moderate-severe	37
	Corticosteroid		7.2	107/100		39
Reitamo et al <sup>29-31</sup>	Calcineurin	Adult	32	225/262	Moderate-severe	36
	Corticosteroid		33	224/261		38
Sigurgeirsson et al <sup>31</sup>	Calcineurin	.25-1	0.6	744/461	Mild-moderate	21
	Corticosteroid		0.6	742/471		21
Sikder et al <sup>32</sup>	Calcineurin	7-15	10	6/9	Moderate-severe	25
	Corticosteroid		11	11/4		25

AD, Atopic dermatitis, BSA, body surface area; NR, not reported.

### Qualität der Studien:

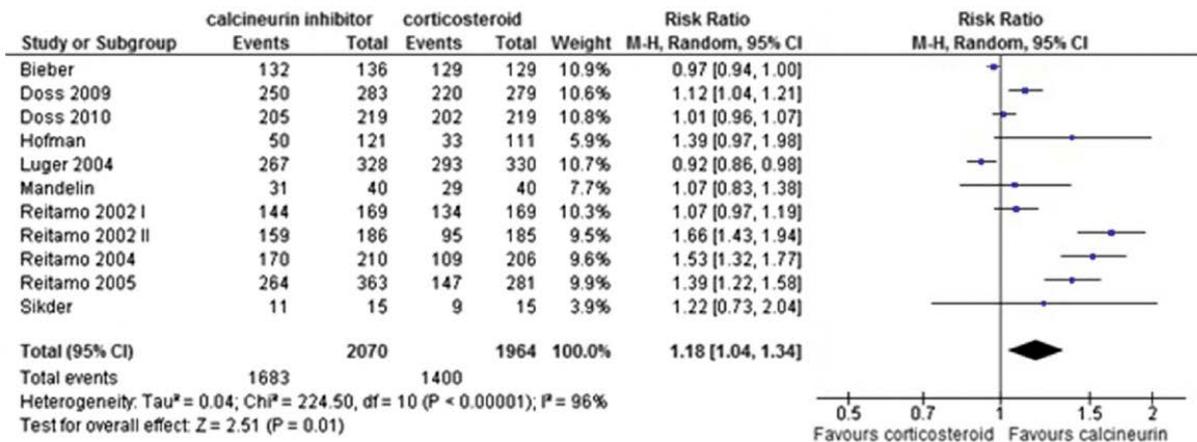
- The trials had good methodological quality, with a mean Jadad score of 4 (range 2-5).

**Table III.** Risk of bias summary

	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding observer	Blinding patient	Report loss follow-up	No other bias	Jadad score
Bieber et al <sup>19</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Doss et al <sup>20</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Doss et al <sup>21</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Hofman et al <sup>22</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Luger et al <sup>23</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Luger et al <sup>24</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Mandelin et al <sup>25</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Reitamo et al <sup>26</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Reitamo et al <sup>27</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Reitamo et al <sup>28</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Reitamo et al <sup>29</sup>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Sigurgeirsson et al <sup>31</sup>	Yes	No	No	No	Yes	Yes	3
Sikder et al <sup>32</sup>	No	No	No	No	Yes	Yes	2

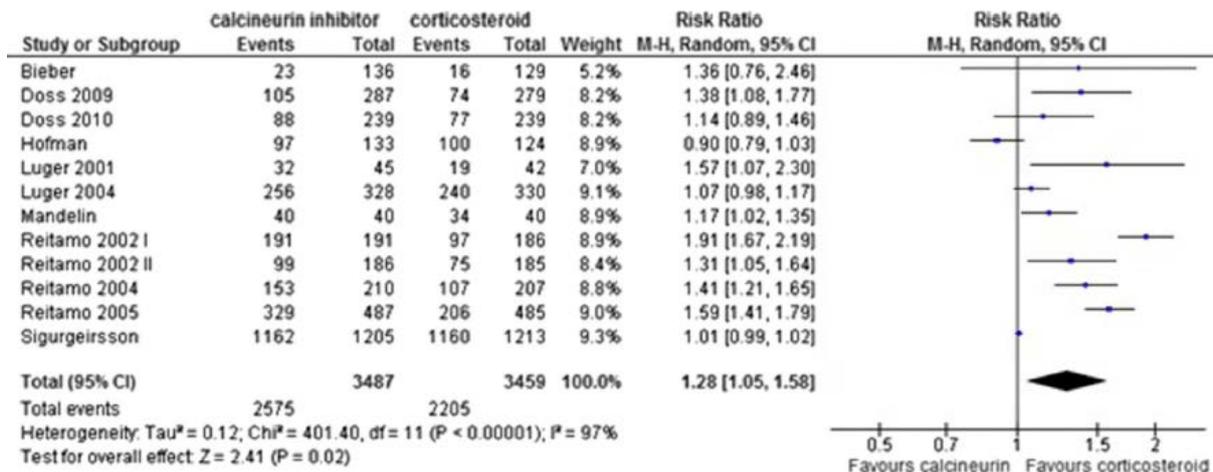
### Studienergebnisse:

- Improvement of dermatitis

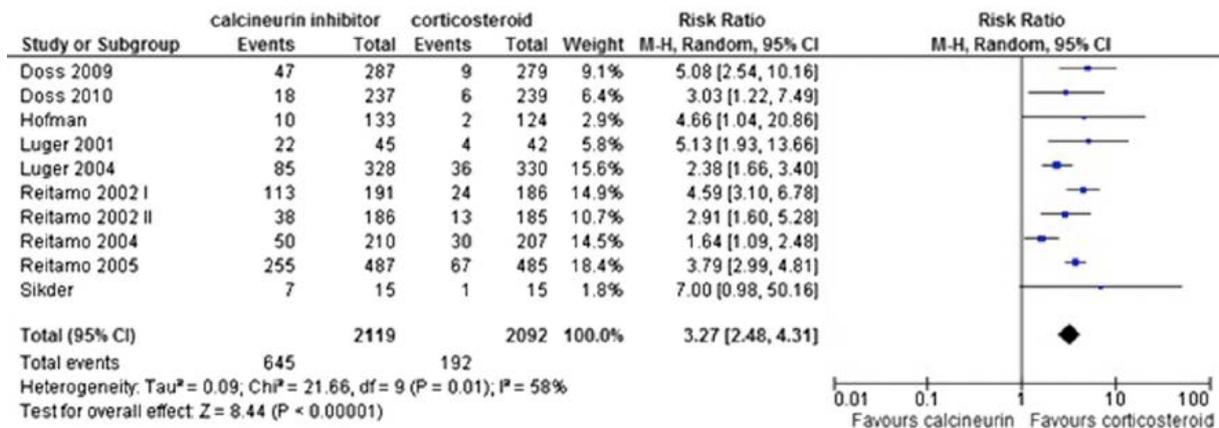


**Fig 2.** Improvement of dermatitis. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

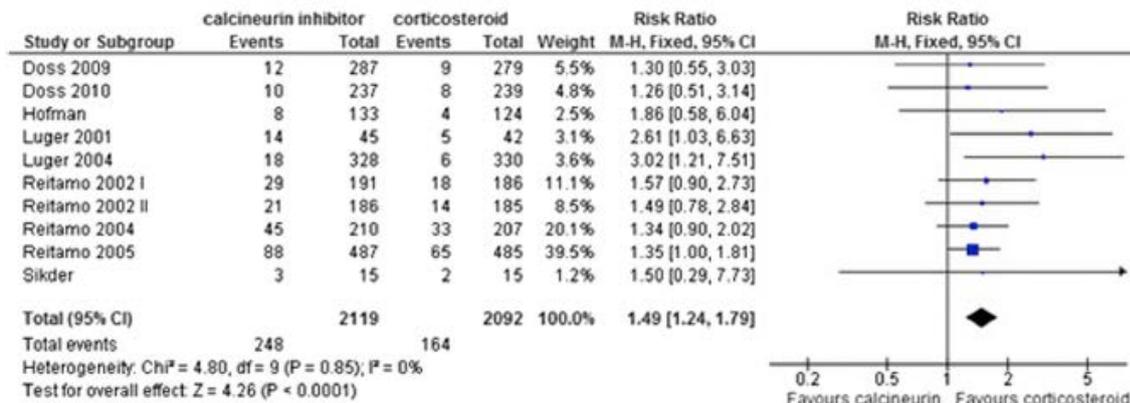
- Adverse Events



- Skin burning



- Pruritus



- Adverse events requiring treatment discontinuation, Severe adverse events
  - Kein statistisch signifikanter Unterschied
- Skin infection
  - Kein statistisch signifikanter Unterschied

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

*Broeders:* [...] Calcineurin inhibitors and corticosteroids have similar efficacy. Calcineurin inhibitors are associated with higher costs and have more adverse events, such as skin burning and pruritus. These results provide level-1a support for the use of corticosteroids as the therapy of choice for atopic dermatitis.

[..] there was a statistical difference in treatment success and improvement of dermatitis in favor of calcineurin inhibitors, but this was not clinically significant compared with corticosteroids. It should however be noted that 8 of the available 12 RCTs compared calcineurin inhibitors with low-potency topical corticosteroids, which introduced a bias toward higher efficacy in the calcineurin inhibitor group.

*Abedz:* 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.

#### Kommentare zum Review

- An 7 der 13 Studien nahmen Kinder teil (Alter: meist ab 2 Jahren, eine Studie mit Kindern ab 3 Monaten)
- Art, Dauer und Dosierungen der Vorbehandlungen in den Studien mit 2. Linie unklar
- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad oder Alter

- Es ist unklar, wie der Endpunkt „Improvement of dermatitis“ bei Broeders et al. definiert wurde. Bei Abedz et al. wurde als Effektivitätspunkt mit vergleichbarem Ergebnis wie bei Broeders der physician’s global assessment of improvement untersucht.

---

**Drucker AM et al., 2020 [6].**

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

**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

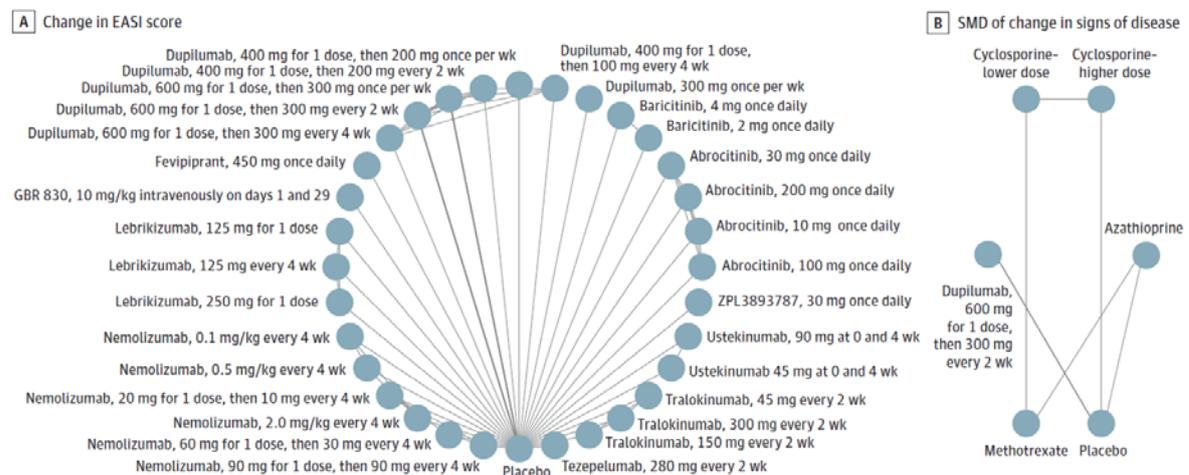
- Mean sample size per group was 60 (range, 4-319), the mean proportion of females per trial group was 45%, and the mean or median age in trial groups ranged between 6 and 44 years. Most trials (n = 29) were sponsored by industry.
- Very few studies (n = 6) included outcomes beyond 16 weeks, and network 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 2weeks (mean difference, -4.8; 95%CrI, -5.8 to -3.7 [high certainty]), and abrocitinib, 100mg 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, 300mg every 2weeks (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 [22].**

#### **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  $\leq 12$  years, adolescents 13-17 years and/or adults  $\geq 18$  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- $\gamma$ ), 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> VAS pruritus and VAS sleep disturbance <sup>20,28</sup> DLQI <sup>28</sup>  AZA equally effective as MTX for: EASI, SCORAD, Skindex-17 and POEM <sup>33,74</sup>	Berth-Jones et al, 2002 <sup>20</sup>	Short-term (12 weeks)	Mixed (≥16 years)
		1		Meggitt et al, 2006 <sup>28</sup>	Short-term (12 weeks)	Mixed (≥16 years)
				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> EASI, SCORAD, DLQI, POEM and NRS pruritus <sup>76,84</sup>	Guttman-Yassky et al, 2018 <sup>76</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults
				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> nonvalidated severity scores and VAS pruritus <sup>34,36,53,57</sup> VAS sleeplessness <sup>34,53</sup> EDI and UKSIP <sup>31</sup>  CSA equally effective as MTX for: SCORAD <sup>22,75</sup> EASI and DLQI <sup>75</sup>  CSA superior to UVAB phototherapy after 8 weeks (for SCORAD) and equally effective after 52 weeks (for SCORAD and EDI) <sup>23</sup>  CSA equally effective as tacrolimus ointment for: SCORAD, nonvalidated pruritus score and nonvalidated sleep score <sup>54</sup>  CSA superior to IVIG for: SCORAD <sup>46</sup>  CSA superior to prednisolone for: SCORAD <sup>32</sup>  CSA superior to ECP for: SCORAD and VAS pruritus <sup>81</sup>  CSA not superior to EC-MPS (for SCORAD; all patients had 6 pretreatment with CSA) <sup>24</sup>	Wahlgren et al, 1990 <sup>57</sup>	Short-term (10 days)	Adults
				Sowden et al, 1991 <sup>34</sup>	Short-term (8 weeks)	Mixed (≥17 years)
				Salek et al, 1993 <sup>31</sup>	Short-term (8 weeks)	Mixed (≥17 years)
				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)
				El-Khalawany et al, 2013 <sup>22</sup>	Short-term (12 weeks)	Mixed (8-14 years)
				Goujon et al, 2017 <sup>75</sup>	Short- and long-term (12 and 24 weeks)	Adults
				Granlund et al, 2001 <sup>23</sup>	Short- and long-term (8 and 52 weeks)	Adults
				Pacor et al, 2004 <sup>54</sup>	Short-term (6 weeks)	Mixed (≥13 years)
				Bemianian et al, 2005 <sup>46</sup>	Short-term (12 weeks)	Not reported (only “children” reported)
Schmitt et al, 2010 <sup>22</sup>	Short-term (12 weeks)	Adults				
Koppelhus et al, 2014 <sup>81</sup>	Short-term (16 weeks)	Adults				
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> DLQI, VAS pruritus and VAS sleeplessness equally effective <sup>21</sup>	Zonneveld et al, 1999 <sup>20</sup> Czech et al, 2000 <sup>21</sup>	Long-term (52 weeks) Short-term (8 weeks)	Adults Adults
			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> SCORAD superior with concomitant glucosamine <sup>79</sup> EASI equally effective with "topical agents" <sup>80</sup>	Kwon et al, 2013 <sup>82</sup> Jin et al, 2015 <sup>79</sup> Kim et al, 2016 <sup>80</sup>	Short-term (2 weeks) Short-term (8 weeks) Long-term (24 weeks)	Mixed (≥12 years) Mixed (≥7 years) Mixed (any age allowed)
Corticosteroids	85	3	Corticosteroids superior to placebo for: nonvalidated disease severity and symptom scores <sup>27,45</sup>  Corticosteroids not superior to prednisolone for: SCORAD <sup>32</sup>	Hedde et al, 1984 <sup>26</sup> La Rosa et al, 1995 <sup>45</sup> Schmitt et al, 2010 <sup>32</sup>	Short-term (12 weeks) Short-term (2 weeks) Short-term (6 weeks)	Mixed (3-14 years) Children Adults
Dupilumab	3529	11	Dupilumab superior to placebo for: EASI75/EASI/SCORAD/NRS pruritus/GISS/POEM/DLQI: Meta-Analyses favour dupilumab <sup>49,35,47,56,73,86</sup> EASI <sup>19,35,47,56,71,73,78,85,86,88</sup> SCORAD <sup>35,47,56,73,78,85</sup> POEM <sup>35,47,56,71,73,78,85</sup> NRS pruritus <sup>19,35,47,56,71,73,78,85</sup> DLQI <sup>35,47,56,73</sup> cDLQI <sup>85</sup> QoLIAD <sup>87</sup> IGA <sup>19</sup> GISS <sup>47,56,73,78</sup>	Beck et al, 2014 <sup>19</sup> Thaci et al, 2016 <sup>35</sup> Simpson et al, 2016 <sup>56</sup> Simpson et al, 2016 <sup>86</sup> Blauvelt et al, 2017 <sup>47</sup> Bruin-Weller et al, 2017 <sup>73</sup> Blauvelt et al, 2018 <sup>71</sup> Tsianikas et al, 2018 <sup>87</sup> Guttmann-Yassky et al, 2019 <sup>78</sup> Simpson et al, 2020 <sup>85</sup> Worm et al, 2019 <sup>88</sup>	Short-term (4 and 12 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks) Short- and long-term (16 and 52 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (12 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks)	Adults Adults Adults Adults Adults Adults Adults Adults 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>  IVIg not superior to CSA for: SCORAD <sup>46</sup>  IVIg compared different treatment durations: no effectiveness for both treatment durations for SCORAD <sup>30</sup>	Jee et al, 2011 <sup>51</sup> Bemianian et al, 2005 <sup>46</sup> Paul et al, 2002 <sup>30</sup>	Short-term (12 weeks) Short-term (12 weeks) Short-term (60 days)	Mixed (children ≥ 2 years reported) Not reported (only "children" reported) 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>  MTX equally effective as CSA for: SCORAD <sup>22,75</sup> EASI and DLQI <sup>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>	Short-term (12 weeks) Long-term (5 years) Short-term (12 weeks) Short- and long-term (12 and 24 weeks)	Adults Adults Mixed (8-14 years) Adults
Omalizumab	91	3	Omalizumab superior to placebo for: SCORAD, EASI and (c)DLQI <sup>72</sup>  Omalizumab not superior to placebo for: SCORAD <sup>49</sup> EASI and IGA <sup>27</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	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>32,55</sup> ADIS <sup>55</sup>	Khattri 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> Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-10% for AZA, 0% for comparator <sup>28,33</sup> 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>	Berth-Jones et al, 2002 <sup>20</sup> Meggit et al, 2006 <sup>28</sup> Schram et al, 2011 <sup>33</sup> Gerbens et al, 2018 <sup>74</sup>	Long-term (24 weeks) Short-term (12 weeks) Long-term (24 weeks) Long-term (5 years)	Mixed (≥16 years) Mixed (≥16 years) Adults 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	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> 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> 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> 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>	Wahlgren et al, 1990 <sup>57</sup> Sowden et al, 1991 <sup>24</sup> Salek et al, 1993 <sup>31</sup> Munro et al, 1994 <sup>53</sup> van Joost et al, 1994 <sup>36</sup> El-Khalawany et al, 2013 <sup>22</sup> Goujon et al, 2017 <sup>75</sup> Granlund et al, 2001 <sup>23</sup> Pacor et al, 2004 <sup>54</sup> Bemania et al, 2005 <sup>46</sup>  Schmitt et al, 2010 <sup>32</sup> Koppelhus et al, 2014 <sup>81</sup> Haeck et al, 2011 <sup>24</sup> Zonneveld et al, 1999 <sup>58</sup> Czech et al, 2000 <sup>21</sup> Zurbriggen et al, 1999 <sup>37</sup> Harper et al, 2000 <sup>25</sup> Kwon et al, 2013 <sup>82</sup> Jin et al, 2015 <sup>79</sup> Kim et al, 2016 <sup>80</sup>	Short-term (6 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (6 weeks) Short-term (12 weeks) Long-term (24 weeks) Long-term (52 weeks) Short-term (6 weeks) Short-term (12 weeks)  Long-term (18 weeks) Short-term (16 weeks) Long-term (30 weeks) Long-term (52 weeks) Short-term (12 weeks) Short-term (16 weeks) Long-term (52 weeks) Long-term (26 weeks) Short-term (8 weeks) Long-term (36 weeks)	Adults Mixed (≥17 years) Mixed (≥17 years) Adults Mixed (≥17 years) Mixed (8-14 years) Adults Adults Mixed (≥13 years) Not reported (only "children" reported)  Adults Adults Adults Adults Adults Mixed (3-16 years) Mixed (≥12 years) Mixed (≥7 years) Mixed (any age allowed)
Corticosteroids	85	3	Cumulative incidence rate of AEs: no AEs reported for corticosteroids and comparison groups <sup>26,32,45</sup> Cumulative incidence rate of SAEs: SAEs occurred in one trial (10% for prednisolone, 0% for comparator CSA) <sup>32</sup> Most common AEs for corticosteroids: not AEs reported <sup>26,32,45</sup> Most common SAEs for corticosteroids: SAEs occurred in one trial (exacerbation of AD with hospitalization) <sup>22</sup>	Hedde et al, 1984 <sup>26</sup> La Rosa et al, 1995 <sup>45</sup> Schmitt et al, 2010 <sup>32</sup>	Short-term (12 weeks) Short-term (5 weeks) Long-term (18 weeks)	Mixed (3-14 years) Children Adults



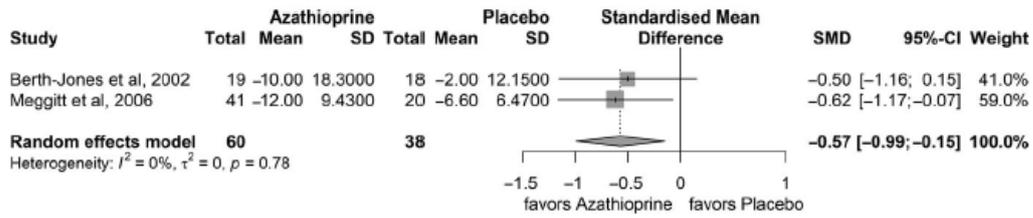
Dupilumab	3529	11	Cumulative incidence rate of AEs: 56%-92% for dupilumab, 62%-88% for placebo <sup>19,25,47,56,71,73,78,85</sup> Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-8% for dupilumab, 0%-13% for placebo <sup>19,35,47,56,71,73,78,85</sup> Most common AEs for dupilumab: conjunctivitis, (peri-)ocular clinical signs, nasopharyngitis, herpes virus infection, upper respiratory tract infection <sup>19,35,47,56,71,73,78,85</sup> Most common SAEs for dupilumab: respiratory disorder, Severe conjunctivitis <sup>19,25,47,56,71,73,78,85</sup>	Beck et al, 2014 <sup>49</sup> Thaci et al, 2016 <sup>25</sup> Simpson et al, 2016 <sup>56</sup> Simpson et al, 2016 <sup>86</sup> Blauvelt et al, 2017 <sup>47</sup> Bruin-Weller et al, 2017 <sup>73</sup> Blauvelt et al, 2018 <sup>71</sup> Tsianikas et al, 2018 <sup>87</sup> Guttman-Yassky et al, 2019 <sup>78</sup> Simpson et al, 2020 <sup>85</sup> Worm et al, 2019 <sup>88</sup>	Short-term (4 and 12 weeks) Long-term (32 weeks) Short-term (16 weeks) Long-term (52 weeks) Short-term (16 weeks) Long-term (32 weeks) - Long-term (32 weeks) Short-term (16 weeks) Long-term (36 weeks)	Adults Adults Adults Adults Adults Adults Adults Adults Adolescents Adults
Interferon-gamma (IFN-γ)	134	2	Cumulative incidence rate of AEs: not reported <sup>48,50</sup> Cumulative incidence rate of SAEs: not reported <sup>48,50</sup> Most common AEs for IFN-γ: headache, myalgia, chill, constitutional symptoms, disease flare, granulocytopenia, fever, LDH elevation <sup>48,50</sup> Most common SAEs for IFN-γ: disease flare, hepatic transaminase elevation <sup>48,50</sup>	Hanifin et al, 1993 <sup>48</sup> Jang et al, 2000 <sup>50</sup>	Short-term (12 weeks) Short-term (12 weeks)	Mixed (≥2 years) Mixed (≥15 years)
Intravenous immunoglobulins (IVIg)	64	3	Cumulative incidence rate of AEs: 17 and 33% for IVIG, 0 and 25% for comparators <sup>46,51</sup> Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for IVIG, 0% for comparator <sup>30,46</sup> Most common AEs for IVIG: fever, chill, headache, nausea, vomiting <sup>30,46,51</sup> Most common SAEs for IVIG: severe headache, nausea, vomiting <sup>30,46,51</sup>	Jee et al, 2011 <sup>51</sup> Bemanian et al, 2005 <sup>46</sup> Paul et al, 2002 <sup>30</sup>	Long-term (36 weeks) Short-term (12 weeks) Short-term (90 days)	Mixed (children ≥ 2 years reported) Not reported (only "children" reported) Adults
Mepolizumab	43	1	Cumulative incidence rate of AEs: not reported <sup>29</sup> Cumulative incidence rate of SAEs: not reported <sup>29</sup> Most common AEs for Mepolizumab: mild side effects <sup>29</sup> Most common SAEs for Mepolizumab: no SAEs reported <sup>29</sup>	Oldoff et al, 2005 <sup>29</sup>	Short-term (4 weeks)	Adults
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: 74%-79% for upadacitinib, 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 herpeticum) <sup>52,55</sup> Most common SAEs for ustekinumab: no SAEs occurred <sup>52,55</sup>	Khattri 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-γ, interferon-gamma; MTX, methotrexate; RCT, randomized controlled trial; SAE, severe adverse event(s).

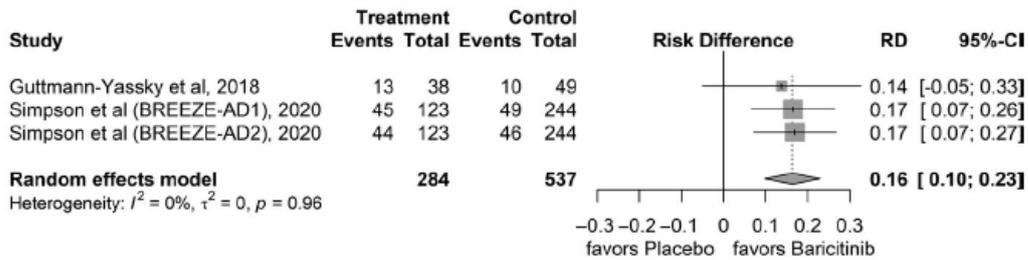
<sup>a</sup> According to the methods section, short-term is defined as ≤ 16 weeks and long-term as > 16 weeks.

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

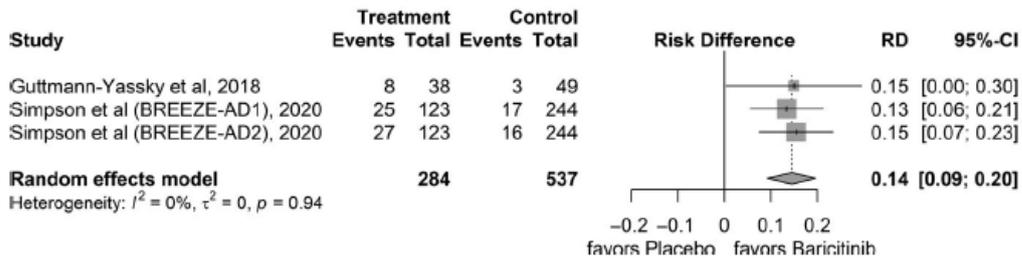
SASSAD Azathioprine at 12 weeks



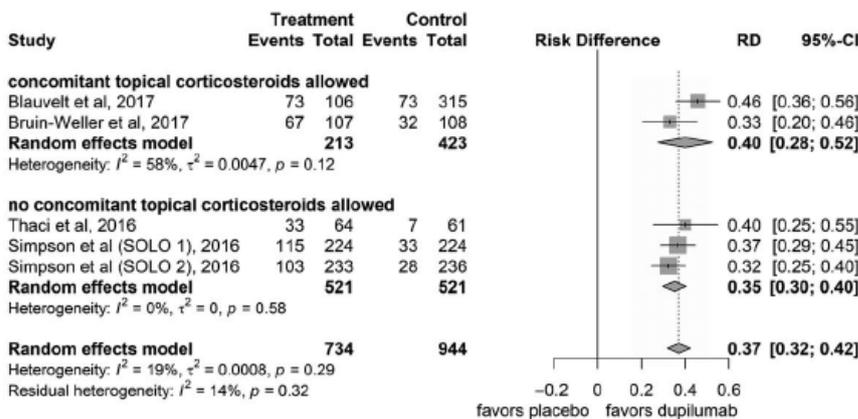
EASI-75 Baricitinib 4 mg every day (topical corticosteroids allowed)



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

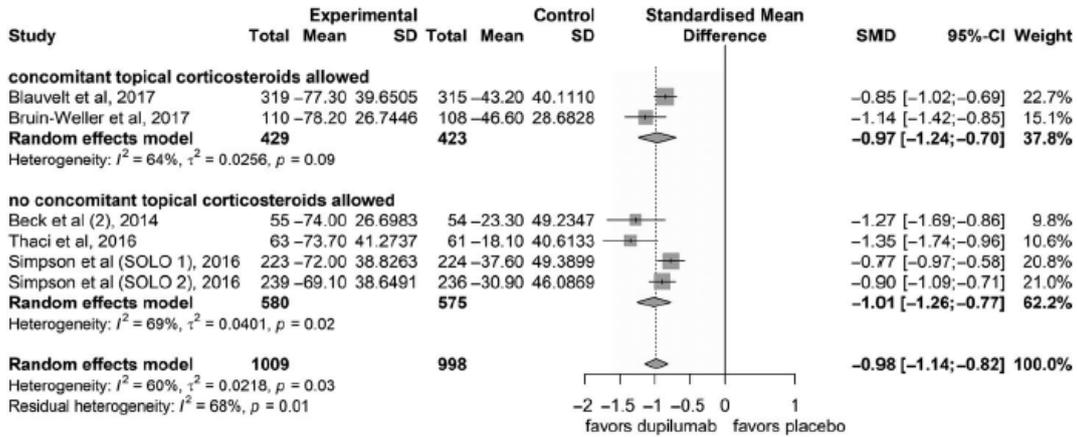


EASI-75 response

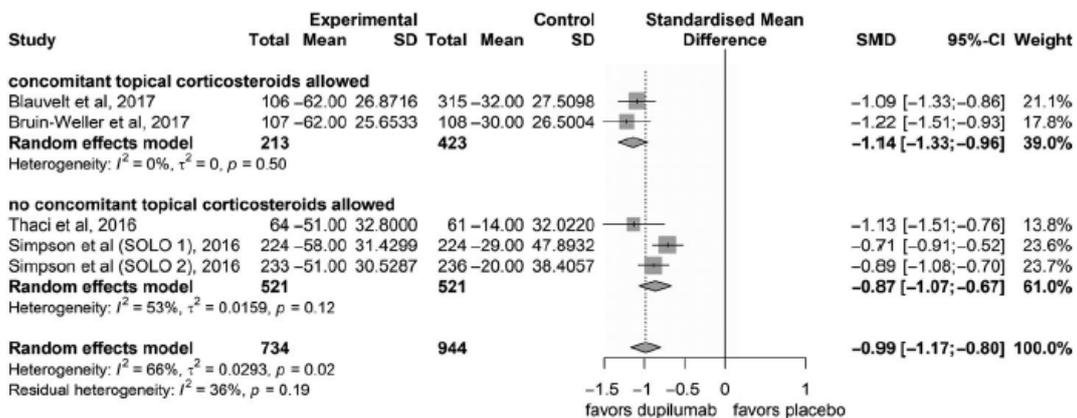




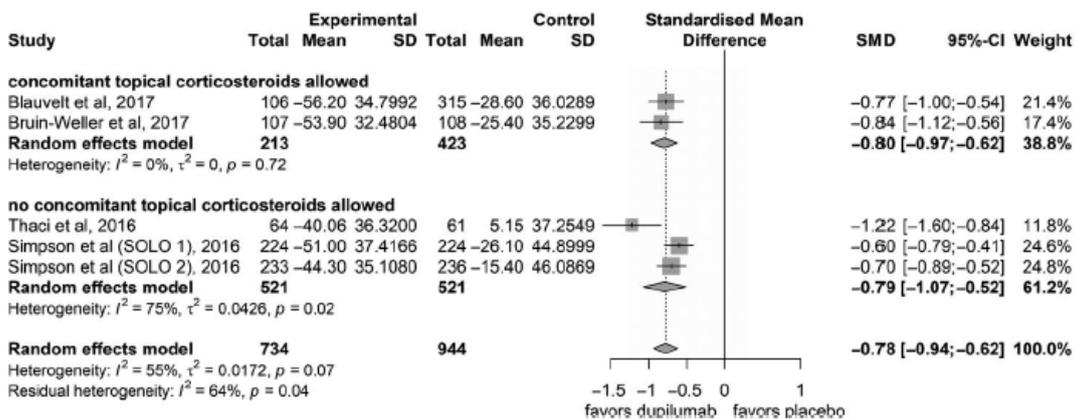
### EASI dupilumab 300 mg two every weeks



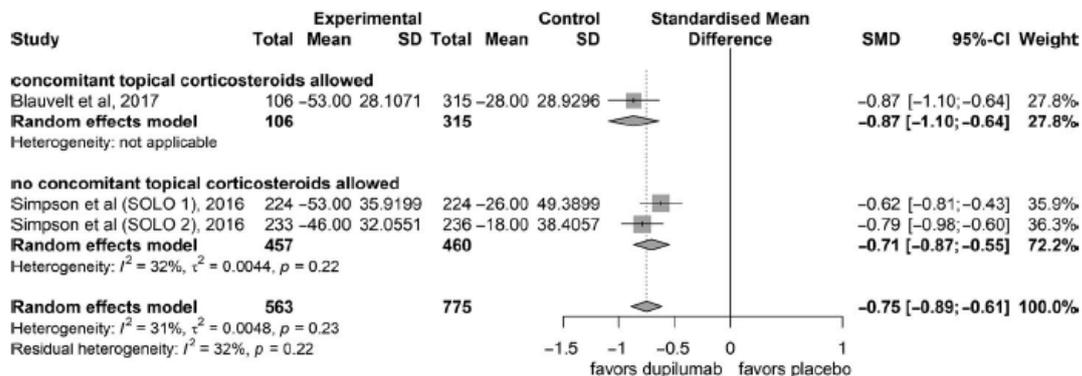
### SCORAD mean change



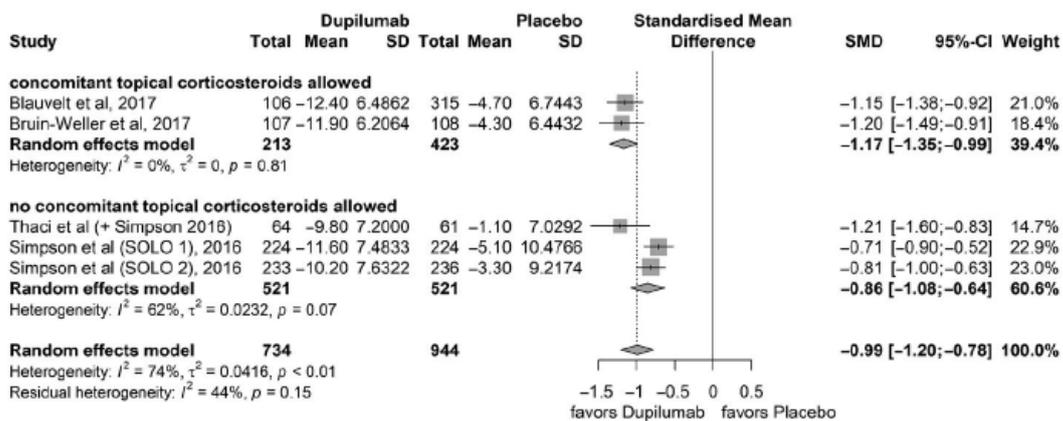
### NRS pruritus mean change



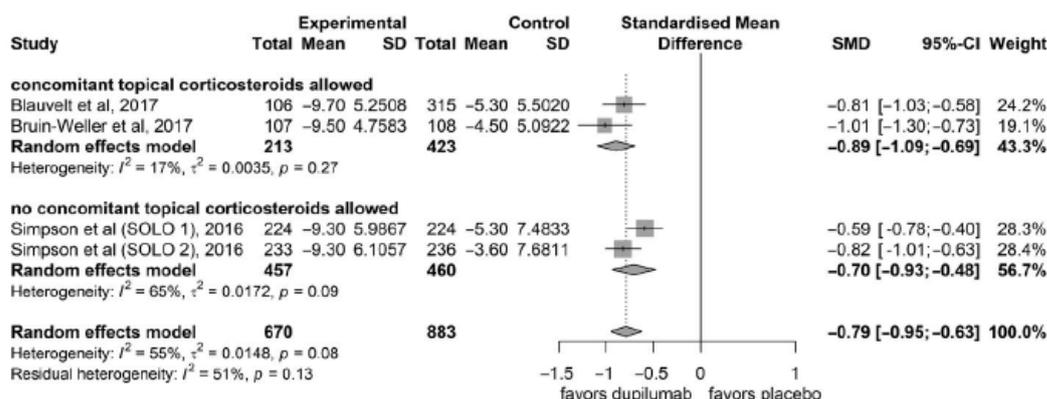
### GISS mean change



### 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).<sup>97</sup>

---

### **Nankervis H et al., 2017 [19].**

What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials

#### **Fragestellung**

summarizing the evidence base for AE treatments for guideline writers, healthcare professionals and patients

#### **Methodik**

##### Population:

- participants (of any age) had AE, as diagnosed by a physician, or that met with diagnostic criteria (e.g. Hanifin and Rajka, U.K. working party or similar).

#### Intervention/ Komparator:

- any

#### Endpunkt:

- Changes in patient-rated symptoms such as itching (pruritus) or sleep loss
- Global severity, as rated by patients or their physician
- changes in AE severity rating
- scales, quality of life and adverse events (encompassing adverse events and adverse reactions depending on how these were reported in the original RCTs)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- RCTs: searched the following electronic databases (search dates end of 1999 to 31 August 2013): Medline, Embase, CENTRAL, The Cochrane Skin Group Specialised Trials Register, Latin American and Caribbean Health Sciences database (LILACS); Allied and Complementary Medicine Database (AMED); Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), <http://www.controlled-trials.com>
- Systematic reviews on AE treatments were searched up to December 2015 using PubMed, Embase, the Cochrane Library and NHS Evidence.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 541 RCTs in total covering 92 different interventions for treating AE

#### Charakteristika der Population:

- Most of the trials were conducted in secondary care, and tended to include participants with either moderate-to-severe disease or mild-to-moderate disease. Very few RCTs included all severities of AE.

#### Qualität der Studien:

- Reporting was generally poor, with 'unclear' categories dominating the assessments; randomization method (2% high, 36% low and 62% unclear risk of bias), allocation concealment (3% high, 15% low and 82% unclear risk of bias) and blinding or masking of the intervention (15% high, 28% low, 57% unclear risk of bias). Only 22 of 287 studies (8%) were considered to be at low risk of bias for all three quality criteria (randomization, allocation concealment and blinding).

#### Studienergebnisse:

- Treatments with reasonable evidence of benefit for patients with atopic eczema (AE): 14 interventions, including the use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors, both for the treatment of active AE and as intermittent proactive (maintenance) therapy for the prevention of AE flares. Other interventions including Atopiclair emollient, ultraviolet light therapy, azathioprine and ciclosporin. All had reasonable evidence of benefit compared with placebo/vehicle.

**Table 1** Treatments with reasonable evidence of benefit for patients with atopic eczema (AE)

Evidence of benefit: at least one good quality randomized controlled trial or a large body of evidence and a clinically useful finding. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported and with a magnitude of benefit deemed by the authors to be clinically relevant, and 'large body of evidence' as enough trials with consistent evidence of clinically relevant benefit, despite some limitations in reporting

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review(s)
<b>Topical corticosteroids</b>					
Corticosteroids (various strengths) are superior to vehicle for AE of all severities	Adults and children	23 <sup>21-42</sup>	3857	Mostly unclear	None
<b>Topical calcineurin inhibitors</b>					
Pimecrolimus (1%) is superior to vehicle for mild-to-moderate AE	Mainly children	16 <sup>43-57</sup>	3149	Mostly unclear	Chen (2011) <sup>58</sup> Number of included studies: 6 (< 18 years only) Meta-analysis: odds ratio (OR) 3.21, 95% confidence interval (CI) 2.48-4.14
Tacrolimus (0.03, 0.1, 0.3%) is superior to vehicle for moderate-to-severe AE	Adults and children	9 <sup>59-65</sup>	2089	Mostly unclear	Chen (2011) <sup>58</sup> Number of included studies: 4 (< 18 years only) Meta-analysis: OR 4.56, 95% CI 2.80-7.44
Tacrolimus (0.03, 0.1%) is superior to hydrocortisone acetate (1%) for moderate-to-severe AE	Children	2 <sup>66,67</sup>	1184	Unclear	Cury Martins (2015) <sup>68</sup> Number of included studies: 2 Tacrolimus 0.03%: relative risk (RR) 2.58, 95% CI 1.96-3.38 Number of included studies: 1 Tacrolimus 1%: RR 3.09, 95% CI 2.14-4.45
Tacrolimus (0.1%) superior to fluticasone propionate ointment (0.005%) for moderate-to-severe facial AE	Adults	1 <sup>69</sup>	568	Mostly unclear	Not applicable
Tacrolimus (0.1, 0.03%) is superior to pimecrolimus (1%) for AE of all severities	Adults and children	5 <sup>70-72a</sup>	1243	Mostly low	Cury Martins (2015) <sup>68</sup> Number of included studies: 3 Meta-analysis: RR 1.80, 95% CI 1.35-2.42

Proactive (maintenance) topical therapy for preventing flares					
Corticosteroids applied twice weekly are superior to vehicle for moderate-to-severe AE	Adults and children	4 <sup>73-76</sup>	929	Mostly unclear	Schmitt (2011) <sup>17</sup> Number of included studies: 4 Meta-analysis: RR 0.46, 95% CI 0.38-0.55
Tacrolimus (0.1, 0.03%) applied twice weekly is superior to vehicle for mild-to-severe AE	Adults and children	4 <sup>77-80</sup>	741	Mostly unclear	Schmitt (2011) <sup>17</sup> Number of included studies: 3 Meta-analysis: RR 0.78, 95% CI 0.60-1.00
Pimecrolimus (1%) applied twice weekly is superior to vehicle for AE of all severities	Mainly children	2 <sup>44,81</sup>	251	Mostly low	None
Systemic therapies					
Ciclosporin superior to placebo for severe AE	Adults	4 <sup>82-85</sup>	113	Mostly unclear	Schmitt (2007) <sup>86</sup> Number of included studies: 12 Meta-analysis: included non-RCTs
Azathioprine superior to placebo for moderate-to-severe AE	Adults	2 <sup>87,88</sup>	100	Mostly low	Schram (2011) <sup>89</sup> Number of included studies: 2 Meta-analysis: not done

(continued)

Evidence of benefit: at least one good quality randomized controlled trial or a large body of evidence and a clinically useful finding. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported and with a magnitude of benefit deemed by the authors to be clinically relevant, and 'large body of evidence' as enough trials with consistent evidence of clinically relevant benefit, despite some limitations in reporting

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review(s)
Ultraviolet (UV) radiation therapy					
Narrowband-UVB superior to placebo (visible light) for moderate-to-severe AE	Adults	2 <sup>90,91</sup>	116	Mostly unclear	Dogra (2015) <sup>92</sup> Number of included studies: 13 (included non-RCTs) Meta-analysis: not done  Gambichler (2005) <sup>93</sup> Number of included studies: 3 (included non-RCTs) Meta-analysis: not done
Other					
Atopiclair® superior to vehicle for mild-to-moderate AE	Adults and children	4 <sup>94-98</sup>	489	Mixed	None
Education superior to no education for moderate-to-severe AE	Mainly children	7 <sup>99-105</sup>	1076	Mixed	Ersser (2014) <sup>106</sup> Number of included studies: 10 Meta-analysis: not done

<sup>a</sup>Please note, three studies were included within one paper.

- Treatments with evidence of no clinically useful benefit
  - 9 interventions including the use of topical corticosteroids containing an antibiotic for the treatment of AE that is not infected

**Table 2** Treatments with reasonable evidence of no benefit for patients with atopic eczema (AE)

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review(s)
Twice-daily vs. once-daily topical corticosteroids	Adults and children	3 <sup>34,107,108</sup>	617	Mostly unclear	Green (2005) <sup>109</sup> Number of included studies: 10 Meta-analysis: not performed (heterogeneity)
Antibiotic-containing corticosteroids vs. corticosteroids alone for mild-to-severe noninfected AE	Mainly unspecified	5 <sup>110–114</sup>	352	Mostly unclear	Bath-Hextall (2010) <sup>115</sup> Number of included studies: 2 Meta-analysis: relative risk 0.52, 95% confidence interval (CI) 0.23–1.16
Probiotics for treating AE vs. placebo	Mainly children	20 <sup>116–135</sup>	1513	Mostly unclear	Boyle (2009) <sup>136</sup> Number of included studies: 5 Meta-analysis: mean difference –0.90, 95% CI –2.84 to 1.04
Dietary supplements rich in linoleic acid (evening primrose oil and borage oil) vs. placebo	Mainly adults	23 <sup>137–159</sup>	1448	Mostly unclear	Bamford (2013) <sup>159</sup> Number of included studies: 7 trials (evening primrose oil)  Meta-analysis for evening primrose oil: mean difference –2.22, 95% CI –10.48 to 6.04 Number of included studies: 8 trials (borage oil) Meta-analysis for borage oil: not performed (heterogeneity)
Protease inhibitor SRD441 vs. vehicle for mild-to-moderate AE	Adults	1 <sup>160</sup>	93	Mostly low	Systematic review not applicable
Emollient with furfuryl palmitate vs. emollient alone for mild-to-moderate AE	Children	1 <sup>161</sup>	117	Low	Systematic review not applicable
Ion exchange water-softening devices vs. no water softening for moderate-to-severe AE	Children	1 <sup>162</sup>	336	Low	Systematic review not applicable
Cipamfylline cream vs. vehicle	Adults	1 <sup>163</sup>	103	Mostly low	Systematic review not applicable
<i>Myobacterium vaccae</i> vaccine vs. no vaccine for moderate-to-severe AE	Mainly children	4 <sup>164–167</sup>	372	Low	None

### Anmerkung/Fazit der Autoren

When combined with RCTs from the previous review (n = 254), we found ‘reasonable evidence of benefit’ for corticosteroids, calcineurin inhibitors, Atopiclair, ciclosporin, azathioprine, ultraviolet radiation and education programmes. Interventions with reasonable evidence of ‘no benefit’ included some dietary interventions, ion exchange water softeners, multiple daily applications of topical corticosteroids and antibiotic-containing corticosteroids for noninfected AE. Many common treatments lack evidence of efficacy and warrant further evaluation. The evidence base for AE is still hampered by poor trial design and reporting.

### Kommentare zum Review

- Abkürzung AE für atopic eczema und nicht wie sonst üblich für adverse event
- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad oder Alter

### 3.4 Leitlinien

---

**Berth-Jones J et al., 2019 [3].**

*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.

### **Damiani G et al., 2019 [5].**

Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis-Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis)

### **Zielsetzung/Fragestellung**

The present adaptation of the European guidelines (Ring et al., 2012a, 2012b; Wollenberg et al., 2018b) aims to adapt, enrich, and contextualize the current evidences toward important and relevant strategies for management of AD in Italy.

### **Methodik**

*Die Leitlinie entspricht nicht den methodischen Anforderungen an eine hochwertige evidenzbasierte Leitlinie. Aufgrund fehlender anderweitiger Leitlinienevidenz wurde sie trotzdem in die Synopse aufgenommen.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Gremienzusammensetzung unklar.
- Keine ausführliche Darlegung der Interessenkonflikte und finanzieller Unabhängigkeit. Am Ende des Dokuments gibt es ein COI Statement, wonach keine Interessenkonflikte bestehen.
- Systematische Suche der Evidenz wurde angegeben. Keine systematische Aufarbeitung der Qualität der Evidenz beschrieben.
- Konsensusprozesse nicht erklärt.
- Externes Begutachtungsverfahren beschrieben.
- Empfehlungen der Leitlinie sind nur zum Teil mit der zugrundeliegenden Evidenz im Hintergrundtext verbunden.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht angegeben.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- papers published before May 2019 in PubMed, Embase, and Scopus

#### LoE und GoR

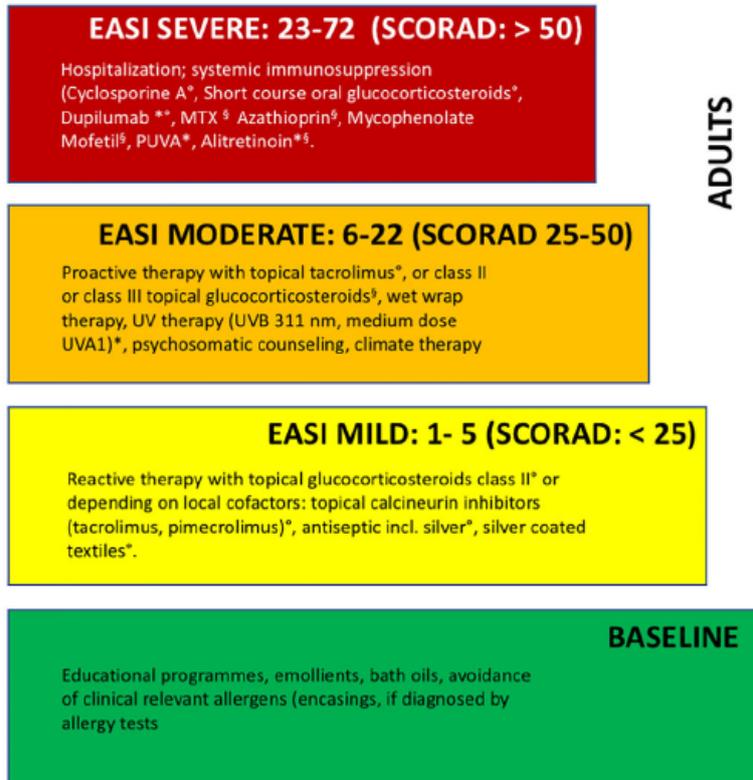
- Recommendation levels (A; B; C; D) were graded basing on the evidence levels (1–4):
  - A. Meta-analysis on randomized controlled trials (RCTs; 1a) or single RCT (1b).
  - B. Systematic review of cohort studies (2a) or single cohort study or RCTs of limited quality (2b) or systematic review of case control studies (3a) or single case–control study (3b).
  - C. Case series or case–control study or cohort study of limited quality (4).
  - D. Expert opinion (–).

#### Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie basiert auf der Europäischen Konsensusleitlinie von Wollenberg et al.:
  - Wollenberg et al., 2018. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children

Diese Leitlinie ist eine S2k Leitlinie und es wurde daher nicht systematisch recherchiert. In der vorliegenden italienischen Leitlinie wurde zusätzlich eine systematische Recherche durchgeführt, es ist aber unklar, wie die zusätzlichen Informationen in die bestehenden Empfehlungen integriert wurden.

## Empfehlungen



### 5.2.1 | Topical corticosteroids (TCS)

The use of TCS in AD is recommended especially in the acute phase (D, –) and in patients with an improved risk/benefit ratio, such as the ones with infrequent relapses (D, –). Assessment of itch severity is used to evaluate response to treatment and dose-tapering is evaluable when itch is largely improved. To avoid steroid side effects (skin atrophy, teleangiectasia, spontaneous scars, striae distensae, and hypertrichosis), it is advisable to use steroids only during the acute flares. Potent TCS should not be used in sensitive skin areas (face, neck, folds). Only Group II TCS are suggested for long-term treatment (D,–), while Group III TCS require an appropriate dilution for children <2 years (D, –). Proactive therapy may reduce relapses (A, 1b), but is tested in RCTs only for a duration of 20 weeks (A, 1b). As already mentioned, an important issue in AD management is corticophobia: It needs to be recognized and addressed in order to avoid undertreatment and improve adherence (C, 4).

### 5.2.2 | TCI

TCI recommended for AD are tacrolimus and pimecrolimus. Currently, topical tacrolimus is available in Italy as ointment with two different concentrations 0.1% for adults and 0.03% for children, whereas pimecrolimus is available as 1% cream.

TCI have important anti-inflammatory properties in AD (D, –) and are indicated in sensitive skin areas such as face, anogenital, and intertriginous areas (A, 1b). TCI are indicated after the acute phase and should be considered after the flare is cleared by TCS (D, –).

Proactive therapy (twice/week) of tacrolimus is shown to reduce the time to relapses (A, 1b). Sun protection should be recommended during TCI use (D, –).

### 5.2.3 | Phototherapy

The following phototherapy sources are widely used in the treatment of AD:

- Narrow Band- Ultraviolet B (NB-UVB) emitting a maximum peak at 311–313 nm for chronic and moderate AD.
- Less frequently, UVA1 (340–400 nm) for more severe phase (Rodenbeck, Silverberg, & Silverberg, 2016).

In patients with pauci-lesional disease, there is the new option of employing excimer sources (monochromatic excimer light and laser at 308 nm); however, there is no recommendation for the treatment of AD patients (D, –).

Several pilot studies have demonstrated a moderate effectiveness of short wave of visible light at 380 nm (A, 1b).

Psoralen and ultraviolet A therapy is no more recommended for AD, neither in children nor in adults because of the long-term risk of malignancies. Caution is especially warranted in patients previously treated with systemic immunosuppressants (C, 4; Becker et al., 2011; Eustace, Dolman, Alsharqi, Sharpe, & Richard Parslew, 2017; Gamichler, Breuckman, Boms, Altmeyer, & Kreuter, 2005; Mavilia et al., 2008; Wollenschlager, Hermann, & Ockenfels, 2009).

NB-UVB has been considered for the treatment of mild-chronic forms of AD and it is administered three times a week using the same increments employed in the treatment of psoriasis (C, 4). The starting dose is chosen according to the skin phototype. NB-UVB is recommended for children as from the age of 10 years (B, 2b; Dittmar, Pflieger, Schopf, & Simon, 2001; Tzaneva, Seeber, Schwaiger, Honigsmann, & Tanew, 2001).

UVA1 is recommended for acute severe forms in adult patients. Following standard protocols, this source is delivered five times a week for a maximum period of 3 weeks. Some studies have suggested that a medium dose (60 J/cm<sup>2</sup>) could be as effective as a high dose (120 J/cm<sup>2</sup>); more recently, however, it has been shown that in dark skin types a high-dose protocol is more effective in treating severe forms in adult patients (C, 4; Pacifico et al., 2019).

Adjuvant use of emollients plus TCS should be considered especially in the initial phase of phototherapy in order to prevent acute flares (C, 4). Prepuberal patients may benefit from NB-UVB. Patients beyond the age of 11 years, may also benefit from UVA-1 (D, –).

## **5.3 | Systemic therapies**

Systemic agents for AD may be divided into three main categories: immunosuppressants (Glucocorticosteroids, Cyclosporin A, Azathioprin (AZA), Methotrexate, Mycophenolate mofetil), biologics (Dupilumab) and others (antimicrobials). Immunosuppressants and biologics characteristics are summarized in Table 1. In the present document, agents cited anecdotally or without evidences are mentioned only if rated at least B.

### 5.3.1 | Oral glucocorticosteroids

The evidences for the use of oral glucocorticosteroids (OGCS) in AD are low grade. Short-term (up to 1 week) therapy with OGCS is moderately effective and the risk/benefit ratio is unfavorable. The indication for OGCS in children warrants even more caution. Long-term use of OGCS is strongly discouraged due to the plethora of side effects; short-term therapy (up to 1 week) may be considered an option, only exceptionally, for mild acute flares in AD (recommended dose: 0.5 mg/kg; D, –). Long-term treatment with OGCS is not recommended (D, –).

### 5.3.2 | Cyclosporin a (Cyc-a)

Cyc-A treatment may be considered in chronic, severe cases of AD in adults in a continuous regimen for a duration of up to 2 years (A, 1a). Its use is off-label in children and adolescents, but it may be used in severe AD under careful monitoring of blood pressure and renal function (B, 2b). In adults, both short- and long-term may be effective (D, –). The starting dose should be 5 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup> divided in two administrations and the duration of the therapy must be guided by tolerance and efficacy (D, –). No routine check of cyclosporinemia is required (D, –). Once a clinical improvement is achieved, a dose reduction should be planned, decreasing the dose by 1 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup> every 2 weeks (D, –). After 2 years of Cyc-A, clinicians should switch to another systemic therapy. A further cycle of Cyc-A can be considered, it should not be started 3–6 months from the end of the first Cyc-A cycle (D, –) have passed. Intermittent regimens may be constitute an option to decrease the long-term cumulative dosage (D, –).

Combination therapy with UV is not recommended due to Cyc-A photosensitization property (D, –). No evidences are available, but Cyc-A should be paused 2 weeks before and started again 4–6 weeks after a vaccination (D, –).

### 5.3.3 | AZA

AZA may be used off-label both in adults (A, 1b) and children (C, 4) in case of nonresponse or loss of response, or even when other systemic therapies are counter indicated. Particular attention should be paid for thiopurine S-methyltransferase (TPMT) heterozygotic patients. Before starting AZA, TPMT screening is required due to the risk of bone marrow toxicity (A, 1b). The suggested dose range is 1–3 mg/kg bw/day (A, 1b), with 1–1.5 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup> as maintenance dose. The recommended initial dose amounts to 50 mg/day, a slow increase under control of full blood and liver function is possible (D, –). Pregnancy is a relative contraindication (D, –). Combination with UV is discouraged (D, –).

### 5.3.4 | Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil (MMF) is recommended for an off-label treatment, which should be considered after a failure of or Cyc-A therapy or when the latter is counter indicated. The dose must be not exceed 3 g/day in adults. Off-label treatment is possible also in children and adolescents.

Due to the teratogenic properties of the drug, when MMF is used an effective contraception should be employed both in women and men (B, 3a).

### 5.3.5 | Methotrexate

Methotrexate is considered for an off-label therapy in AD in both children and adults (C, 4), and the dosage are the same approved in psoriasis (D, –).

Due to the teratogenic properties of the drug, during the treatment and 6 months after withdrawal, an effective contraception should be employed in both women and men (B, 3a).

### 5.3.6 | Dupilumab (dup)

Dup is a fully human monoclonal antibody blocking the common alfa-chain receptor of IL-4 and IL-13. It was the first biologic drug approved in 2017 as first-line treatment for moderate–severe adult AD both in the United States and in Europe. It is so far the only approved biologic drug for AD. Its safety profile is good: Conjunctivitis is the only adverse event more frequently described than placebo in CRTs. Dup is recommended as a disease-modifying drug for adult patients with moderate to severe AD when topical therapies are not effective enough and when systemic therapies are not advisable (A, 1a). Overall

recommendation is for long-term maintenance treatment, as the response is maintained for at least 1 year of continuous treatment in the majority of patients (1b).

Daily topical emollients and topical anti-inflammatory drugs (TCS, TCI)—if needed—may be combined with DUP treatment (B, 2b).

#### 5.3.7 | Antimicrobial therapy

Long-term topical antibiotics without clinically evident signs of bacterial infection should be avoided due to the sensitization and increase of bacterial resistance (B, 2b). However, patients with clinical signs of *Staphylococcus aureus* infection may benefit to short course antibiotic therapy (B, 2b).

Topical antiseptic drugs (such as antiseptic baths based on sodium hypochlorite 0.005%) may be considered, particularly in case of bacterial superinfection (C, 4) or treatment resistance (B, 2b). Topical or even systemic antifungal therapy should be evaluated in case of IgE sensitization to *Malassezia* spp. and/or in head and neck variant of AD (B, 2b). Prompt systemic antivirals are mandatory in case of eczema herpeticum (D, 4), and Varicella Zoster Virus vaccination remains mandatory for children with AD and their parents because they may trigger severe relapses (B, 2a).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021)  
am 13.01.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees
2	(atopic 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 Jan 2016 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 13.01.2021

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	atopic[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] 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 ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.01.2021

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	atopic[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 ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Abędź 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, Song Y, Posso M, Alonso-Coello P, Rocha C, Solà 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.
3. **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.
4. **Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G.** Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(2):410-419.
5. **Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, Hansel K, Cusano F, Pigatto PDM.** Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis-Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Dermatol Ther* 2019;32(6):e13121.
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. **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>.
8. **Fleming P, Drucker AM.** Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(1):62-69.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Abschlussbericht: Beratungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V; Balneophototherapie bei atopischem Ekzem vom 20. März 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6448/2020-03-20\\_MVV-RL\\_Balneophototherapie\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6448/2020-03-20_MVV-RL_Balneophototherapie_ZD.pdf).
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Pimecrolimus zur topischen Behandlung [online]. Berlin (GER): G-BA; 2003. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-25/2003-09-04-AMR\\_4b.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-25/2003-09-04-AMR_4b.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Tacrolimus

- zur topischen Behandlung [online]. Berlin (GER): G-BA; 2003. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-26/2003-09-04-AMR-4a.pdf>.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens gemäß §135 Abs. 1 SGB V: Synchrone Balneophototherapie bei atopischem Ekzem, vom 15. Februar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3232/2018-02-15\\_MVV-RL\\_Wiederaufnahme-Balneophototherapie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3232/2018-02-15_MVV-RL_Wiederaufnahme-Balneophototherapie.pdf).
  13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der synchronen Balneophototherapie bei atopischem Ekzem (Neurodermitis), vom 26. April 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3307/2018-04-26\\_IQWiG-Beauftragung\\_synchrone-Balneophototherapie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3307/2018-04-26_IQWiG-Beauftragung_synchrone-Balneophototherapie.pdf).
  14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln; letzte Änderung in Kraft getreten am 27.06.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2020-06-27.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-06-27.pdf).
  15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 - Dupilumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-333/2018-05-17\\_Geltende-Fassung\\_Dupilumab\\_D-328.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-333/2018-05-17_Geltende-Fassung_Dupilumab_D-328.pdf).
  16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2020 - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-488/2020-02-20\\_Geltende-Fassung\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-488/2020-02-20_Geltende-Fassung_Dupilumab_nAWG_D-483.pdf).
  17. **Han Y, Chen Y, Liu X, Zhang J, Su H, Wen H, et al.** Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):888-891.
  18. **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>.
  19. **Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Smith S, Rogers NK, et al.** What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2017;176(4):910-927.

20. **Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W.** Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018;54:303-310.
21. **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>.
22. **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* 2020 [Epub ahead of print].
23. **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.
24. **Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM.** Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2018;90(2):190-198.
25. **Xu X, Zheng Y, Zhang X, He Y, Li C.** Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *Oncotarget* 2017;8(65):108480-108491.

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

**2020-B-402**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin  
([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 02.02.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Vorbemerkung: Es wird empfohlen, die Indikation zur Systemtherapie der Neurodermitis ausreichend zu dokumentieren, unter Bezug auf objektiven Schweregrad, subjektive Belastung und fehlendes Therapieansprechen anderer Maßnahmen (1).

I. Für die Therapie der Neurodermitis zugelassene antiinflammatorische Medikamente:

- a) Die *Kurzzeittherapie* (!) mit oralen **Glukokortikosteroiden** (d. h. wenige Wochen, Dosis  $\leq 0,5$  mg/kg KG Prednisolonäquivalent) zur Unterbrechung des akuten Schubes kann vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten erwogen werden.
- b) **Ciclosporin A**: Der Einsatz von Ciclosporin A kann zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter erwogen werden. Das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen zu Risiken ist vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell zu prüfen. Es wird eine Induktionstherapie empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5 und 5 mg/kg KG täglich 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. Aufgrund des Zulassungsstatus kann Ciclosporin A als First-line-Therapie bei der Indikation Systemtherapie der Neurodermitis eingesetzt werden (1).
- c) **Dupilumab**: 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 (1).

II. Auf für die Therapie der Neurodermitis nicht zugelassene antiinflammatorische Medikamente soll hier nicht weiter eingegangen werden. Zu nennen wären:

## Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 02.02.2021

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

- Azathioprin: Kann außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes („off label“) zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden, wenn Dupilumab oder Ciclosporin nicht wirksam oder kontraindiziert sind (1).
- Mycophenolatmofetil (MMF): Es liegen keine randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien zum Einsatz von MMF bei Neurodermitis vor. Ähnlich wie Methotrexat stellt auch MMF eine Therapiealternative bei der schweren Neurodermitis dar. MMF ist für dieses Anwendungsgebiet allerdings nicht zugelassen („off-label“).
- Methotrexat: Wird häufig zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt, zur Therapie der Neurodermitis ist es nicht etabliert. Kann zur **langfristigen** Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden.

III. Verfügbare Biologika ohne Zulassung zur Therapie bei Neurodermitis werden nicht empfohlen (1).

## **Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja: Die Therapie wird danach ausgewählt, dass die Wirksamkeit des Arzneimittels gut und belegt ist, keine schweren (!) Nebenwirkungen auftreten und die Therapiedauer nicht eingeschränkt ist. Ein weiteres Kriterium kann sein, dass keine Einschränkung der Anwendung bei Kinderwunsch besteht (vgl. beispielsweise MMF).

Glukokortikoide: Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird eine längerfristige Therapie der Neurodermitis mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen (1).

Ciclosporin A: Es nicht sinnvoll, eine Langzeitbehandlung mit Ciclosporin bei Neurodermitis durchzuführen. Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4–6 Monaten empfohlen. Spätestens nach einer Dauer von zwei Jahren sollte ein Auslassversuch unternommen werden (1). Die Einschränkung der Indikation bei vorbestehenden Erkrankungen (Niere, Hypertonie) sowie die Erhöhung von Infektions- und Karzinogenese-Risiko bei Langzeittherapie sind zu beachten.

Dupilumab: Das primäre Studienziel im Sinne einer vollständigen oder nahezu vollständigen Abheilung der atopischen Dermatitis (d. h. Erreichen eines Investigator's Global Assessment (IGA)-Score von 0–1) nach 16 Wochen konnte in den Zulassungsstudien bei einer Rate von bei 36–38 % der erwachsenen Patienten erreicht werden (1), also nicht einmal bei der Hälfte der Patienten.

Das Spektrum der Nebenwirkungen ist relativ begrenzt: Lokalreaktionen nach Injektionen und Konjunktivitis (infektiöse und unspezifische Konjunktivitis) waren die häufigsten Nebenwirkungen im Vergleich zur Placebogruppe. Über schwere Nebenwirkungen wurde nicht berichtet.

## Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 02.02.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

## Literatur

1. Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG): Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0]: [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-0271\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2020-06.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf) (letzter Zugriff: 2. Februar 2021). AWMF-Registernummer: 013-027; Stand: Februar 2020.

## Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen:

„Patienten, die für die eine kontinuierliche/dauerhafte Therapie angezeigt ist“

**Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?**

Glukokortikoide sind für eine Dauertherapie nicht geeignet. Die Anwendung von Ciclosporin über einen längeren Zeitraum wäre wohl möglich (1). Es ist nicht klar, was mit „kontinuierliche/dauerhafte“ Therapie gemeint ist. Aussagen zur Dauertherapie sind bei Dupilumab (noch) nicht möglich.

## Literatur

1. Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG): Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0]: [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-0271\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2020-06.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf) (letzter Zugriff: 2. Februar 2021). AWMF-Registernummer: 013-027; Stand: Februar 2020.