

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	57
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	65
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	65
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	95
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	98
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	98
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	105
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	105
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	105
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	107
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	107
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	107

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Beispiele für Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis .....	19
Tabelle 3-2: Berechnung der Prävalenz der atopischen Dermatitis für das Jahr 2015 auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse .....	31
Tabelle 3-3: Hochrechnung auf die Anzahl der an atopischer Dermatitis erkrankten Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2015 .....	32
Tabelle 3-4: Verteilung der Schweregrade der atopischen Dermatitis in erwachsenen Patienten auf Basis der Symptomatik .....	36
Tabelle 3-5: Unsicherheitsfaktoren relevanter Quellen zur Ableitung der Prävalenz, Inzidenz und Schweregrade .....	40
Tabelle 3-6: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für Inzidenz und Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland .....	41
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	42
Tabelle 3-8: Einteilung der Arzneimittel zur Therapie der atopischen Dermatitis in Arzneimittel-Kategorien .....	45
Tabelle 3-9: Algorithmus zur Einordnung patientenindividueller Therapieverläufe in Therapieklassen .....	46
Tabelle 3-10: Anteile der Therapieklassen und Ableitung der Zielpopulation für Dupilumab für die GKV-Population .....	51
Tabelle 3-11: Zusammenfassung der Herleitung der Zielpopulation für Dupilumab .....	55
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	57
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	74
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	77
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	81
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	83
Tabelle 3-20: Berechnung der verbrauchten Packungen pro Jahr .....	86

Tabelle 3-21: Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient .....	89
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	91
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) - Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf .....	93
Tabelle 3-24: Liste der Nebenwirkungen.....	102
Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	106

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Das Immunsystem bei atopischer Dermatitis (nicht-läsionaler, akuter und chronischer Zustand) .....	12
Abbildung 2: Hautschnitte nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung .....	14
Abbildung 3: Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis .....	15
Abbildung 4: Stufentherapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis .....	22
Abbildung 5: Alters- und geschlechts-spezifische Prävalenz der atopischen Dermatitis auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse innerhalb der entsprechenden Altersgruppe (L20-basierte Diagnosen, Jahr 2015) .....	35
Abbildung 6: Exemplarische Darstellung longitudinaler Therapieverläufe und deren Zuordnung zu den fünf Therapieklassen (siehe Tabelle 3-9).....	48
Abbildung 7: Exemplarische Darstellung longitudinaler Therapieverläufe der Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf und deren Zuordnung zu den Therapie-Subklassen .....	49
Abbildung 8: Verteilung der Patienten nach Häufigkeit der Quartale mit Verschreibungen von systemischen Glukokortikosteroiden über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (exemplarisch für Therapiekategorie IIIa) .....	54

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Atopische Dermatitis
ADA	Anti-Drug Antibody
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomisch Therapeutisch Chemisch
AVP	Apothekenverkaufspreis (inkl. Mehrwertsteuer)
CCL	Chemokin Ligand
CXCL	C-X-C-motif Ligand
CYP	Cytochrom-P450
DC	Dendritische Zelle
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FFA	Freie Fettsäuren
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HOME	Harmonising Outcome Measures for Eczema
ICD-10	International Classification of Diseases
IFN- $\gamma$	Interferon $\gamma$
IGA	Investigator's Global Assessment
IgE	Immunglobulin E

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
K16	Keratin 16
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MTX	Methotrexat
LC	Langerhans-Zelle
n. b.	Nicht berichtet
n. v.	Nicht verwendet
OCS	Systemische Glukokortikosteroide
OX40L	OX40 Ligand
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Patient Global Assessment
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PO-SCORAD	(Patient-Oriented-) Severity Scoring of Atopic Dermatitis
PUVA	Psoralen-UVA-Behandlung
PZN	Pharmazentralnummer
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TARC	Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (Thymus and Activation-Regulated Chemokine)
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Glukokortikosteroide (Topical Corticosteroids)
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
UK	United Kingdom
UV	Ultraviolett
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>) ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen (sanofi-aventis groupe, 2017).

Für dieses Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt (G-BA (Philippi), 2017). Dabei sind folgende Therapien zu berücksichtigen:

- Topische Glukokortikosteroide (Topical Corticosteroids, TCS) der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- Therapie mit ultraviolettem (UV) Licht (UVA<sup>1</sup>/Schmalband-UVB)
- Systemische Glukokortikosteroide
- Ciclosporin.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 09. Dezember 2016 fand unter der Vorgangsnummer 2016-B-147 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Dabei wurde ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet benannt (G-BA (Philippi), 2017). Die Festlegung des G-BA wird im Dossier umgesetzt.

Die deutsche Leitlinie empfiehlt bei der Therapie der atopischen Dermatitis explizit ein Stufenschema, wobei die entsprechenden Therapieoptionen nach Schweregrad, Lokalisation und evtl. Begleiterkrankungen oder medikamentösen Wechselwirkungen individuell eskaliert werden (Werfel et al., 2016).

---

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

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Quellen wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch (G-BA (Philippi), 2017), die Fachinformation von Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>) (sanofi-aventis groupe, 2017) sowie die deutsche Leitlinie Neurodermitis (Werfel et al., 2016) herangezogen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] G-BA (Philippi) 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-147, Dupilumab.
- [2] sanofi-aventis groupe 2017. Fachinformation Dupixent<sup>®</sup> Stand: September 2017.
- [3] Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., et al. 2016. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 14, e1-75.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die atopische Dermatitis (weitere geläufige Bezeichnungen sind Neurodermitis, endogenes Ekzem, atopisches Ekzem, chronisch konstitutionelles Ekzem, Asthmaekzem und Prurigo Besnier) ist eine chronische, nicht ansteckende, entzündliche Hauterkrankung (Akdis et al., 2006; Werfel et al., 2016). Ihre Ausprägung ist altersabhängig: Während bei Kleinkindern meist Papeln und Bläschen auf Wangen, Stirn und Kopfhaut auftreten, bilden sich bei Erwachsenen Ekzeme vornehmlich an den Beugeseiten der Extremitäten, im Gesicht, am Hals und am Rücken sowie an Oberarmen, Händen und Füßen (Akdis et al., 2006). Da die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers auf Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) beschränkt ist, liegt der Fokus der folgenden Abschnitte auf der Beschreibung der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen.

#### Ätiologie und Pathogenese

Bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis (AD) spielen sowohl immunologische als auch epidermale Komponenten eine Rolle, die zudem durch genetische und umweltbedingte Faktoren beeinflusst werden.

Die äußeren Hautschichten stellen die Grenzfläche des menschlichen Organismus zu seiner Umwelt dar. Sie erfüllen dabei die Funktion einer Barriere, die den Organismus vor einer Vielzahl äußerer Einflüsse schützt, wie sie z. B. in Form physikalischer oder chemischer Reize auf die Haut einwirken oder durch das Eindringen pathogener Organismen entstehen. Darüber hinaus verhindert die Haut unkontrollierten Wasser- und Wärmeverlust, vermittelt den transdermalen Gasaustausch sowie die Aufnahme und Abgabe gelöster Substanzen. Hierbei verleiht vor allem die Hornzellschicht (Stratum corneum), die besonders keratin- und lipidreiche äußerste Hautschicht, der Haut ihre mechanische Widerstandsfähigkeit. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist diese Barrierefunktion der Haut stark beeinträchtigt.

Auf zellbiologischer Ebene findet ein komplexes Wechselspiel zwischen Haut- und Immunzellen, Cytokinen, Chemokinen und anderen Faktoren statt. Generell ist die atopische Dermatitis geprägt von einer Typ-2-Immunreaktion. Die Entzündungen zeichnen sich durch eine starke Infiltration eines typischen Sets an Immunzellen in die betroffenen Hautareale aus. Hierbei sind vor allem Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen), dendritische Zellen, eosinophile

Granulozyten und Typ-2-lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems zu nennen, allerdings können auch andere T-Zell-Subtypen beteiligt sein (Hamilton et al., 2015). Eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis wird dabei den proinflammatorischen Cytokinen Interleukin 4 (IL-4) und IL-13 zugeschrieben, die hauptsächlich von Th2-Zellen gebildet werden (s. Abbildung 1).

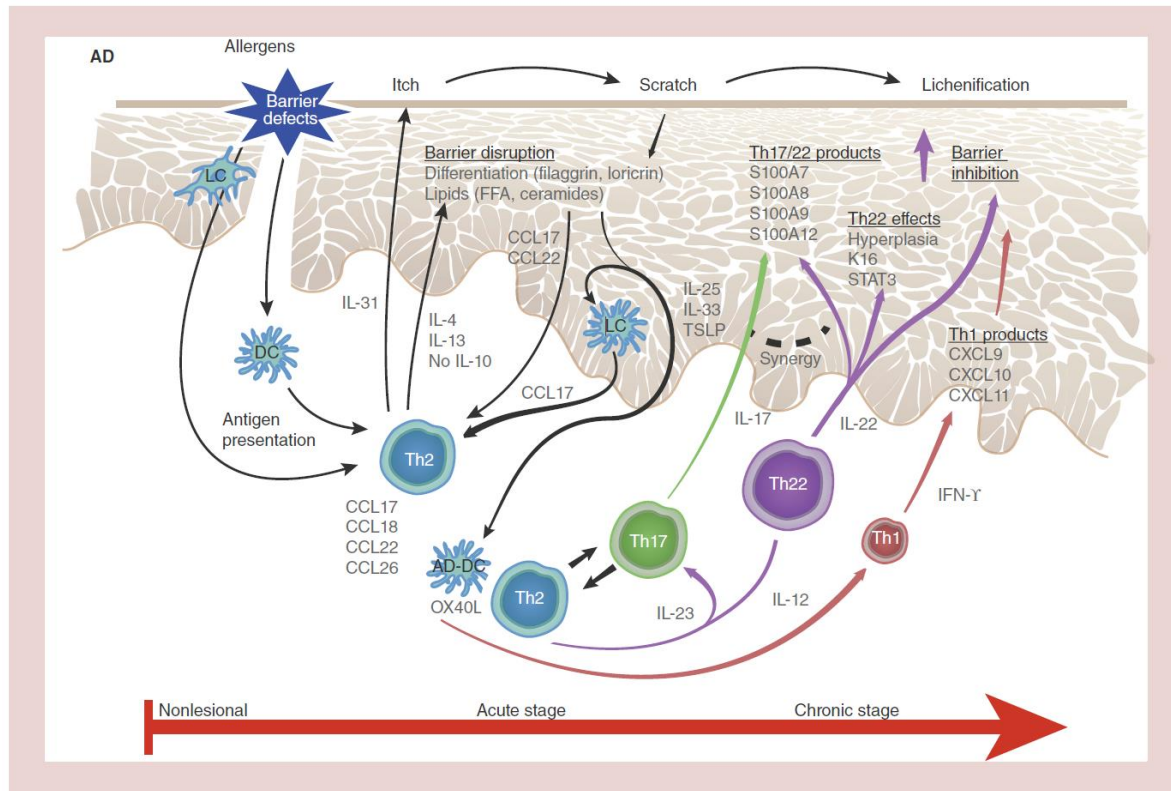


Abbildung 1: Das Immunsystem bei atopischer Dermatitis (nicht-läsionaler, akuter und chronischer Zustand)

Quelle: (Hamilton et al., 2015)

AD: Atopische Dermatitis; CCL: Chemokin Ligand; CXCL: C-X-C-motif Ligand; DC: Dendritische Zelle; FFA: Freie Fettsäuren; IFN- $\gamma$ : Interferon  $\gamma$ ; IL-: Interleukin-; K16: Keratin 16; LC: Langerhans-Zelle; OX40L: OX40 Ligand; STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3; Th: T-Helferzellen; TSLP: Thymic stromal lymphopoietin

IL-4 und IL-13 intensivieren die Entzündungsreaktion an sich. So verstärkt IL-4 in einem positiven Feedback-Mechanismus durch Bindung an IL-4-Rezeptoren auf der Oberfläche von Th2-Zellen die Th2-Zell-Aktivität und damit wiederum die Expression von weiterem IL-4 und IL-13 (Wills-Karp und Finkelman, 2008; Hamilton et al., 2015). Gleichzeitig inhibiert IL-4 die Expression des hierzu antagonistischen, antiinflammatorischen IL-10 (Kaesler et al., 2014). Durch die Th2-Zellen-abhängige Expression der Chemokine thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (thymus and activation-regulated chemokine, TARC; Synonym: Chemokin Ligand 17 (CCL17)) und Eotaxin-3 (CCL26) kommt es zudem zu einer weiteren Infiltration der betroffenen Hautareale durch Th2-Zellen bzw. eosinophile Granulozyten. Dies hat wiederum eine Verstärkung der Entzündungsreaktion zur Folge.

Einige der durch IL-4 und IL-13 induzierten Effekte haben auch einen direkten Einfluss auf die Barrierefunktion der Haut. In gesunder Haut durchlaufen die Keratinozyten einen Differenzierungsprozess (Verhornung), dessen Verlauf von terminalen Differenzierungsfaktoren, z. B. Filaggrin und Loricrin, gesteuert wird. Filaggrin ist ein Keratin-bindendes Protein, welches durch Aggregation der Keratin-Filamente eine wichtige Rolle im Verhornungsprozess von Keratinozyten spielt (Howell et al., 2007). Loricrin ist ein wichtiger Bestandteil des „cornified envelope“, der die Zellmembran von verhornten Keratinozyten ersetzt, und trägt wesentlich zur Widerstandsfähigkeit des Stratum corneum gegen mechanischen Stress bei (Nithya et al., 2015). Durch die Überexpression von IL-4 und IL-13 in Kombination mit dem Fehlen von IL-10 wird die Bildung dieser Differenzierungsfaktoren inhibiert, was zu Defekten in der Hautstruktur führt (Guttman-Yassky et al., 2011b; Noda et al., 2015). Dies wird noch dadurch verstärkt, dass IL-4 und IL-13 die Synthese von Lipiden (z. B. Ceramiden) vermindern (Noda et al., 2015), welche einen Großteil des interzellulären Bestandteils des Stratum corneum ausmachen.

In akut läsionaler Haut wird neben Th2-Zell-abhängigen Faktoren zudem eine erhöhte Expression von IL-22 und, in geringerem Ausmaß, auch von IL-17 beobachtet (Gittler et al., 2012). Der erhöhte Spiegel von IL-22 wirkt, ebenso wie IL-4 und IL-13, der Expression bestimmter Differenzierungsmarker wie beispielsweise Filaggrin entgegen und trägt zur Ausbildung einer epidermalen Hyperplasie in der betroffenen Haut bei (Gutowska-Owsiak et al., 2011; Noda et al., 2015). IL-17 und IL-22 wirken zudem synergistisch bei der Induktion der Expression von Proteinen der S100A-Familie, darunter auch das Cytokin-ähnliche und proinflammatorische S100A12, welches in entzündetem Gewebe deutlich überexprimiert vorliegt (Pietzsch und Hoppmann, 2009; Hamilton et al., 2014; Noda et al., 2015). IL-31, welches wie IL-4 und IL-13 vor allem durch Th2-Zellen produziert wird und in chronischen Läsionen stark überexprimiert wird, wirkt ebenfalls einer physiologischen Differenzierung der Keratinozyten entgegen und löst zudem einen starken Juckreiz aus (Szegedi et al., 2012; Wang und Xu Landen, 2015).

Einen weiteren Faktor in der Pathogenese der atopischen Dermatitis stellt die unphysiologische mikrobielle Besiedelung der Hautoberfläche dar, bei welcher vor allem das grampositive Bakterium *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) eine Rolle spielt. Die Verdrängung der physiologischen mikrobiellen Flora zugunsten einer Besiedelung durch *S. aureus*, kann dabei zur Entstehung chronischer Hautinfektionen beitragen. Die durch atopische Dermatitis erkrankte Haut weist mehrere Merkmale auf, welche eine Besiedelung durch *S. aureus* begünstigen. Zu diesen zählen eine verstärkte Expression von Rezeptoren auf der Hautoberfläche, welche eine Kolonisation durch *S. aureus* erleichtern sowie eine verringerte Synthese antimikrobieller Peptide durch die erkrankte Haut (Leung und Guttman-Yassky, 2014). In der Folge kommt es zudem durch die Expression proteolytischer Enzyme durch *S. aureus* zu einer weiteren Beeinträchtigung der Schutzfunktion der Haut (Leung und Guttman-Yassky, 2014). Die unvollkommene Differenzierung, die unphysiologische Besiedelung der Hautoberfläche durch Mikroorganismen und die mechanischen Schäden durch das Kratzen tragen dazu bei, dass die Barrierefunktion der Haut soweit geschädigt wird,

dass sich für Patienten ein Teufelskreis aus Entzündung und daraus folgender weiterer Schädigung der Haut ergeben kann.

Nicht nur die läsionale Haut, auch die nicht von Läsionen betroffene Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis unterscheidet sich auf molekularbiologischer Ebene von gesunder Haut. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Gene, die im Zusammenhang mit der terminalen Differenzierung und Verhornung von Keratinozyten stehen, u. a. Loricrin und Filaggrin, sowohl auf mRNA- als auch auf Protein-Ebene in nicht läsionaler Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis deutlich schwächer exprimiert werden als in gesunder Haut. Darüber hinaus weist nicht läsionale Haut auch immunologische Besonderheiten auf, die sie von gesunder Haut unterscheiden (Suarez-Farinas et al., 2011).

Histologisch weist die akut läsionale Haut häufig eine interzelluläre Ödembildung innerhalb der Epidermis auf (Spongiose), während die chronisch läsionale Haut durch Verdickungen als Folge vermehrter Zellteilung der epidermalen Zellen (epidermale Hyperplasie) gekennzeichnet ist (Guttman-Yassky et al., 2011a). Abbildung 2 vergleicht Gewebsschnitte von läsionaler und nicht läsionaler Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis sowie von gesunder Haut.



Abbildung 2: Hautschnitte nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Abbildung modifiziert nach (Suarez-Farinas et al., 2011)

Verwendung der Bilder mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

## Klinisches Erscheinungsbild

### *Symptomatik*

Die atopische Dermatitis ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende Erkrankung, bei der sich akute Verschlechterungen (Exazerbationen) abwechseln mit Phasen, in denen die Symptome schwächer ausgeprägt sind (Sidbury et al., 2014b; Werfel et al., 2016). Dabei variieren die Exazerbationen in Bezug auf Dauer und Schwere.

Die Erkrankung ist charakterisiert durch gerötete, nässende und stark juckende Läsionen, die sich in Phasen der Exazerbation verschlechtern und im weiteren Verlauf chronifizieren können. Chronische Läsionen zeichnen sich durch trockene, schuppige und sichtbar verdickte (lichenifizierte) Haut aus. Die Lichenifikation ist eine Folge des häufigen Kratzens („Itch-Scratch-Cycle“) (Guttman-Yassky et al., 2011a; Wollenberg et al., 2016).



Abbildung 3: Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis

Quelle: Dermnet Skin Disease Atlas, [www.dermnet.com](http://www.dermnet.com)

Verwendung der Bilder mit freundlicher Genehmigung von [dermnet.com](http://dermnet.com)

Wie unter Ätiologie und Pathogenese bereits beschrieben, weisen auch nicht von Ekzemen betroffene Hautbereiche von Patienten einige Besonderheiten auf. Symptomatisch äußert sich dies dadurch, dass nicht läSIONALE Haut als Folge der atopischen Dermatitis häufig trockener und empfindlicher ist als gesunde Haut (Akdis et al., 2006).

Der teilweise als unerträglich beschriebene Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und kann zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen (Chrostowska-Plak et al., 2013; Werfel et al., 2016). In der Atopic Health-Studie, einer Querschnittsstudie an Erwachsenen mit atopischer Dermatitis in Deutschland, erklärten beispielsweise 26,6% der Patienten, oft oder jede Nacht aufgrund des Juckreizes an Schlafstörungen zu leiden; 35,8% der Patienten gaben an, sich oft oder immer blutig zu kratzen (Langenbruch et al., 2014). In einer Phase II-Studie zu Dupilumab berichteten 14,2% bzw. 46,3% der Patienten bei Baseline von unerträglichem bzw. starkem Juckreiz im Verlauf der vergangenen beiden Wochen. 85,8% der Patienten gaben an, täglich unter Juckreiz zu leiden. Bei etwa 30% der Patienten war der Juckreiz ganztägig präsent (Simpson et al., 2016).

Bei vielen Patienten manifestieren sich die Ekzeme an sichtbaren Stellen; am häufigsten sind Kopf und Hals betroffen (Zuberbier et al., 2006). Zuberbier et al. zeigen in einer Studie an 2.002 Patienten (bzw. deren Eltern/Pflegepersonen) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis anhand von Patienteninterviews, dass die Erkrankung das Verhalten und emotionale Befinden der Patienten beeinflusst. So vermeiden während einer Exazerbation beispielsweise 86% der Patienten Alltagsaktivitäten wie Schwimmen oder das Tragen von kurzen Hosen, Röcken oder T-Shirts. Etwa 43% der Patienten machen sich Sorgen darüber, während einer Exazerbation in der Öffentlichkeit gesehen zu werden. Diese Auswirkungen zeigen deutlich den negativen Einfluss der Erkrankung, insbesondere sichtbarer Läsionen



(Gesicht, Hals, Hände) auf das Selbstbewusstsein der Patienten. Hinzu kommt die Ungewissheit über das zeitliche Auftreten der Exazerbationen.

### ***Komorbiditäten und Komplikationen***

Klassische Komorbiditäten der atopischen Dermatitis sind andere Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie Nahrungsmittelallergien, allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und Asthma (Guttman-Yassky et al., 2011a; Eichenfield et al., 2014; Werfel et al., 2016). Auch Ichthyosis vulgaris, eine vererbte Verhornungsstörung der Haut, kann im Zusammenhang mit atopischer Dermatitis auftreten (Werfel et al., 2016).

Mehrere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen atopischer Dermatitis und psychischen Erkrankungen. In einer europäischen Studie beispielsweise litten etwa 10% der erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis unter klinischen Depressionen, ca. 17% unter Angst (Dalgard et al., 2015). In einer deutschen Fall-Kontroll-Studie wurde gezeigt, dass atopische Dermatitis assoziiert ist mit schizophrenen, affektiven, neurotischen, somatoformen und Belastungsstörungen sowie Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen (Schmitt et al., 2009). Die Ergebnisse der Studie deuten auf eine Verbindung zwischen dem Schweregrad der atopischen Dermatitis und dem Auftreten der psychischen Störungen hin (Schmitt et al., 2009).

Eine typische Komplikation bei atopischer Dermatitis sind Hautinfektionen. Die häufigste Form ist die Sekundärinfektion mit *S. aureus*, die bei etwa 90% aller Patienten vorkommt. Obwohl die Patienten nicht unbedingt klinische Anzeichen einer Infektion aufweisen, scheint ein Zusammenhang zwischen der Besiedlung durch *S. aureus* und dem Schweregrad der atopischen Dermatitis zu bestehen (Baker, 2006; Werfel et al., 2016). Darüber hinaus sind Patienten mit atopischer Dermatitis auch besonders anfällig gegenüber viralen Infektionen. Dabei stellen Infektionen mit Herpes simplex Typ 1 (Eczema herpeticum), dem Vaccinia-Virus (Eczema vaccinatum) oder anderen Viren eine ernsthafte Komplikation dar und können ohne Behandlung lebensbedrohlich werden (Baker, 2006; Werfel et al., 2016).

### ***Verlauf und Prognose***

Bei etwa 85% der Patienten tritt die atopische Dermatitis bereits in der frühen Kindheit auf, wobei die Symptome oft bis zum Erwachsenenalter nachlassen. Allerdings leiden ca. 33% der Patienten, die als Kinder erkrankten, auch als Erwachsene noch unter atopischer Dermatitis (Guttman-Yassky et al., 2011a). Die stärksten Prognosefaktoren für ein Fortbestehen der Erkrankung bis ins Erwachsenenalter sind früher Krankheitsbeginn, schwerer Krankheitsverlauf im Kindesalter, positive Familienanamnese für Atopie und gleichzeitiges Auftreten anderer atopischer Erkrankungen.

## **Diagnose und Klassifikation der atopischen Dermatitis**

### ***Diagnose***

Die Diagnose erfolgt üblicherweise anhand des klinischen Erscheinungsbildes, unter Berücksichtigung der atopischen Eigen- und Familienanamnese. Biopsien sind nicht

zwingend nötig, können zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung aber sinnvoll sein (Eichenfield et al., 2014; Werfel et al., 2016).

Vor allem im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen werden auch publizierte Listen von Diagnosekriterien verwendet. Zu den bekanntesten gehören die Kriterien von Hanifin und Rajka, eine Liste mit vier Haupt- und 23 Nebenkriterien (Hanifin und Rajka, 1980; Werfel et al., 2016). Verschiedene Arbeitsgruppen entwickelten auf den Kriterien von Hanifin und Rajka basierende alternative Listen von Diagnosekriterien. Dazu gehören der Kriterienkatalog der United Kingdom (UK) Working Party, bestehend aus einem zwingend notwendigen Kriterium und fünf Hauptkriterien, sowie ein Kriterienkatalog, der im Rahmen einer von der American Academy of Dermatology organisierten Konsensuskonferenz verabschiedet wurde (Eichenfield et al., 2014).

Bisher gibt es keinen verlässlichen Biomarker zur Diagnose der atopischen Dermatitis. Obwohl bei vielen Patienten ein erhöhter Plasmaspiegel an Immunglobulin E (IgE) vorliegt, eignet er sich nicht zur Diagnose der atopischen Dermatitis, da 20% der Patienten keinen erhöhten IgE-Spiegel aufweisen (Eichenfield et al., 2014).

### ***Extrinsische versus intrinsische Form***

Es gibt zwei Varianten der atopischen Dermatitis, eine extrinsische (Allergen-abhängige) und eine intrinsische (Allergen-unabhängige) Form. Bei Patienten mit extrinsischer atopischer Dermatitis, welche etwa 80% aller Patienten umfasst, wird ein deutlich erhöhter Plasmaspiegel an IgE beobachtet. Dieser geht häufig mit einer Sensibilisierung gegenüber verschiedenen Nahrungsmittel- oder Inhalationsallergenen einher. Der Isotypenwechsel (Wechsel des Antikörper-Isotyps, der von einer B-Zelle gebildet wird, z. B. von IgM zu IgE) zu IgE ist ein IL-4- und IL-13-abhängiger Prozess. Es ist daher anzunehmen, dass die bei Patienten mit atopischer Dermatitis stark erhöhten Spiegel dieser Cytokine wesentlich zur hohen Bildung von IgE beitragen (Akdis et al., 2006; Suarez-Farinas et al., 2013). Freies IgE bindet an Rezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten. Kommen die Patienten mit den entsprechenden Allergenen (Antigenen) in Kontakt, führt dies zur Bindung des Allergens an mehrere gebundene IgE-Antikörper. Die daraus folgende Vernetzung von IgE-Rezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten führt zur Ausschüttung verschiedener proinflammatorischer Faktoren und somit schließlich zu einer weiteren Verstärkung der Th2-Aktivität (Gandhi et al., 2016).

Die klinische Ausprägung der intrinsischen atopischen Dermatitis ähnelt der extrinsischen Form, allerdings ist bei der intrinsischen atopischen Dermatitis in der Regel keine Erhöhung des IgE-Spiegels zu beobachten. Dennoch weisen auch diese Patienten eine pathologisch hohe Th2-Aktivität auf. Es ist daher unklar, ob der hohe IgE-Spiegel eine ursächliche Rolle im Pathomechanismus der atopischen Dermatitis spielt oder bei der extrinsischen atopischen Dermatitis lediglich als Begleiterscheinung der hohen Th2-Aktivität auftritt (Gandhi et al., 2016).

### ***Schweregrad***

Um den Schweregrad der atopischen Dermatitis zu bestimmen, werden zahlreiche unterschiedliche Hautscores verwendet (Eichenfield et al., 2014; Werfel et al., 2016). Manche enthalten neben objektiv erfassbaren Symptomen auch Angaben zum subjektiven Empfinden. Im Folgenden werden beispielhaft die am häufigsten verwendeten Hautscores beschrieben (Rehal und Armstrong, 2011); ihnen ist gemein, dass eine größere Punktzahl jeweils einer stärker ausgeprägten Form der atopischen Dermatitis entspricht:

- **SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)**  
Der SCORAD ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung des Schweregrades der atopischen Dermatitis, das 1993 von der European Task Force on Atopic Dermatitis entwickelt wurde (ETFAD, 1993; Rehal und Armstrong, 2011). Er besteht aus drei Komponenten, der flächenhaften Ausdehnung der Erkrankung, der Intensität der Hautveränderungen sowie den subjektiven Parametern Schlaflosigkeit und Juckreiz. Die maximale Punktzahl beträgt 103.
- **Eczema Area and Severity Index (EASI)**  
Der EASI wurde vom Psoriasis Area and Severity Index (PASI) abgeleitet, einem standardisierten Hautscore der Psoriasis. Er ermittelt die Krankheitsschwere, indem flächenhaftes Ausmaß und Intensität der Hautveränderungen in vier Körperbereichen bestimmt und miteinander verrechnet werden (Tofte SJ, 1998; Hanifin et al., 2001). Subjektive Symptome wie Schlaflosigkeit und Juckreiz werden nicht erfasst (Rehal und Armstrong, 2011). Die maximale Punktzahl beträgt 72.  
Die internationale Initiative „Harmonising Outcome Measures for Eczema“ (HOME) empfiehlt den EASI als Hauptmessinstrument zum Therapieerfolg für den Bereich klinische Symptome der atopischen Dermatitis (Schmitt et al., 2014).
- **Investigator’s Global Assessment (IGA)**  
Mit Hilfe des IGA bewertet der Arzt den Schweregrad der atopischen Dermatitis anhand einer Skala. Beim IGA sind unterschiedliche Skalen in Gebrauch, die zwischen maximal vier und sieben Punkten umfassen (Futamura et al., 2016). Der IGA ist einfacher zu verwenden als andere Hautscores und wird hauptsächlich bei klinischen Studien herangezogen (Werfel et al., 2016).

Neben den Hautscores werden häufig auch Patienten-Fragebögen zur Symptomatik oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet, vor allem im Rahmen von klinischen Studien, z. B. der Dermatology Life Quality Index (DLQI) und der Patient-Oriented Eczema Measure (POEM); je höher die Punktzahl, desto schlechter ist jeweils die Lebensqualität bzw. Symptomatik:

- **DLQI**  
Der DLQI ist ein validierter Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen (Finlay und Khan, 1994; Rehal und Armstrong, 2011). Er umfasst zehn Fragen aus folgenden Bereichen: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Die maximale Punktzahl beträgt 30.

- POEM

Der validierte, krankheitsspezifische Fragebogen erfasst und verrechnet die Häufigkeit des Auftretens sieben verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis (Charman et al., 2004; Schmitt et al., 2007). Die maximale Punktzahl beträgt 28.

Der POEM wird von der HOME-Initiative als Hauptmessinstrument zum Therapieerfolg in Bezug auf patientenberichtete Symptome empfohlen (Chalmers et al., 2016)

Im Gegensatz zur Psoriasis, bei der gemäß eines europäischen Konsensus (Wollenberg et al., 2016) die Einteilung der Schweregrade auf PASI, DLQI und dem Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche beruht, gibt es bei der atopischen Dermatitis keine einheitlichen Empfehlungen. Während die deutschen und US-amerikanischen Leitlinien die Schweregrade nicht weiter definieren (Eichenfield et al., 2014; Werfel et al., 2016), stufen die europäischen Leitlinien einen SCORAD >40 als schwere Form der atopischen Dermatitis ein, einen SCORAD <20 als leichte Form (Ring et al., 2012a). Andere Autoren schlagen davon abweichende SCORAD-Grenzwerte oder auch andere Erhebungsinstrumente wie EASI oder IGA vor (Leshem et al., 2015; Wollenberg et al., 2016; Chopra et al., 2017). Tabelle 3-1 gibt eine Übersicht über mögliche Methoden zur Schweregradeinteilung. Insgesamt gibt es bisher keine einheitliche, allgemein anerkannte Vorgehensweise, um die atopische Dermatitis in Schweregrade einzustufen.

Tabelle 3-1: Beispiele für Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis

Schweregrad	SCORAD (Ring et al., 2012a)	SCORAD (Wollenberg et al., 2016)	SCORAD (Chopra et al., 2017)	EASI (Leshem et al., 2015)	EASI (Chopra et al., 2017)	IGA <sup>a</sup>
Clear (läsionsfreies Hautbild)	n. v.	n. v.	0-9,9	0	0	0
Almost clear (beinahe läsions- freies Hautbild)	n. v.	n. v.	n. v.	0,1-1,0	n. v.	1
Leicht	<20	<25 <sup>b</sup>	10,0-28,9	1,1-7,0	0,1-5,9	2
Mittelschwer	n. v.	25-50 <sup>c</sup>	29,0-48,9	7,1-21,0	6,0-22,9	3
Schwer	>40	>50 <sup>d</sup>	49,0-103	21,1-50,0	23,0-72	4
Sehr schwer	n. v.	n. v.	n. v.	50,1-72,0	n. v.	n. v.

a: Beim IGA sind unterschiedliche Skalen in Gebrauch, die zwischen maximal vier und sieben Punkten umfassen (Futamura et al., 2016). An dieser Stelle wird beispielhaft eine Skala von 0-4 Punkten dargestellt, wie sie auch in Studien mit Dupilumab verwendet wurde (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016).

b: Oder vorübergehendes Ekzem

c: Oder rezidivierendes Ekzem

d: Oder persistierendes Ekzem

n. v.: nicht verwendet

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen (sanofi-aventis groupe, 2017).

Art und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Bisherige Behandlungsmöglichkeiten**

Die atopische Dermatitis ist eine chronisch-rezidivierende Hautkrankheit, in deren Verlauf sich Phasen aus akuten Exazerbationen und Phasen der Verbesserung der Symptomatik abwechseln. Je nach Schwere der Erkrankung weisen die Exazerbationen unterschiedlich starke Symptomatik und Dauer auf. Ein Rezidiv der Erkrankung ist häufig (Werfel et al., 2016).

Die bei schwereren Verlaufsformen der atopischen Dermatitis auftretenden Symptome, insbesondere der oft extrem starke Juckreiz, können dabei einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. So können neben Beeinträchtigungen der Schul- oder Arbeitsleistungen auch Probleme im sozialen Umfeld bis hin zu schweren psychischen Beeinträchtigungen und Depressionen auftreten (Takaki und Ishii, 2013; Dalgard et al., 2015; Eckert et al., 2016; Simpson et al., 2016; Werfel et al., 2016). Im Zuge einer Erhebung von Patientencharakteristika für eine Phase-II-Studie berichteten Patienten mit mittel bis schwer ausgeprägter atopischer Dermatitis in 14,2% der Fälle einen „unerträglichen“ Juckreiz (Simpson et al., 2016). Weitere Erhebungen ergaben, dass die Symptomatik der atopischen Dermatitis bei vielen Patienten so stark ausgeprägt ist, dass erhebliche Auswirkungen auf die Schlafqualität (Zuberbier et al., 2006; Simpson et al., 2016; Yu et al., 2016), die Lebensqualität (Langan et al., 2006; Torrelo et al., 2012; Chrostowska-Plak et al., 2013; Sanchez-Perez et al., 2013; Schneider et al., 2013; Beikert et al., 2014; Sidbury et al., 2014b; Simpson et al., 2016), das Alltagsleben (Zuberbier et al., 2006; Simpson et al., 2016) sowie das Ausüben oder die Wahl des Berufes (Werfel et al., 2016; Whiteley et al., 2016) berichtet wurden. Diese Beobachtungen legen nahe, dass das derzeit zur Verfügung stehende Therapiespektrum bei weitem noch nicht ausreicht, die Symptomatik schwererer Verlaufsformen der atopischen Dermatitis zufriedenstellend zu kontrollieren.

Eine Behandlung der atopischen Dermatitis mit kurativem Anspruch steht zum jetzigen Zeitpunkt nicht zur Verfügung. Bei der Wahl der Therapie steht demnach die Linderung der Symptomatik im Mittelpunkt. Da dabei neben der allgemeinen Krankheitsschwere auch unstete Faktoren wie die Schwere der aktuell bestehenden Läsionen, die Jahreszeit sowie die häufig auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen durch den Einsatz von stärkeren Immunsuppressiva zu berücksichtigen sind, zeichnet sich der Therapiealltag durch eine häufige Anpassung der einzelnen Therapiebestandteile aus.

Die wesentlichen Elemente der deutschen S2-Leitlinie werden im Folgenden zusammengefasst. Nicht empfohlene oder aufgrund fehlender Datenlage nicht bewertete Therapieansätze werden dabei nicht berücksichtigt (Werfel et al., 2016).

Um die Krankheitsschwere, als auch die individuellen Phasen im Krankheitsverlauf der atopischen Dermatitis ausreichend zu berücksichtigen, empfiehlt die Leitlinie ein Therapieschema, welches die Schwere der Symptome in vier Stufen einteilt und eine Vielzahl individuell angepasster Maßnahmen beinhaltet (Abbildung 4). Die Therapiemaßnahmen der nächsthöheren Stufe sind dabei jeweils zusätzlich zu den Maßnahmen der vorherigen Stufe vorgesehen.

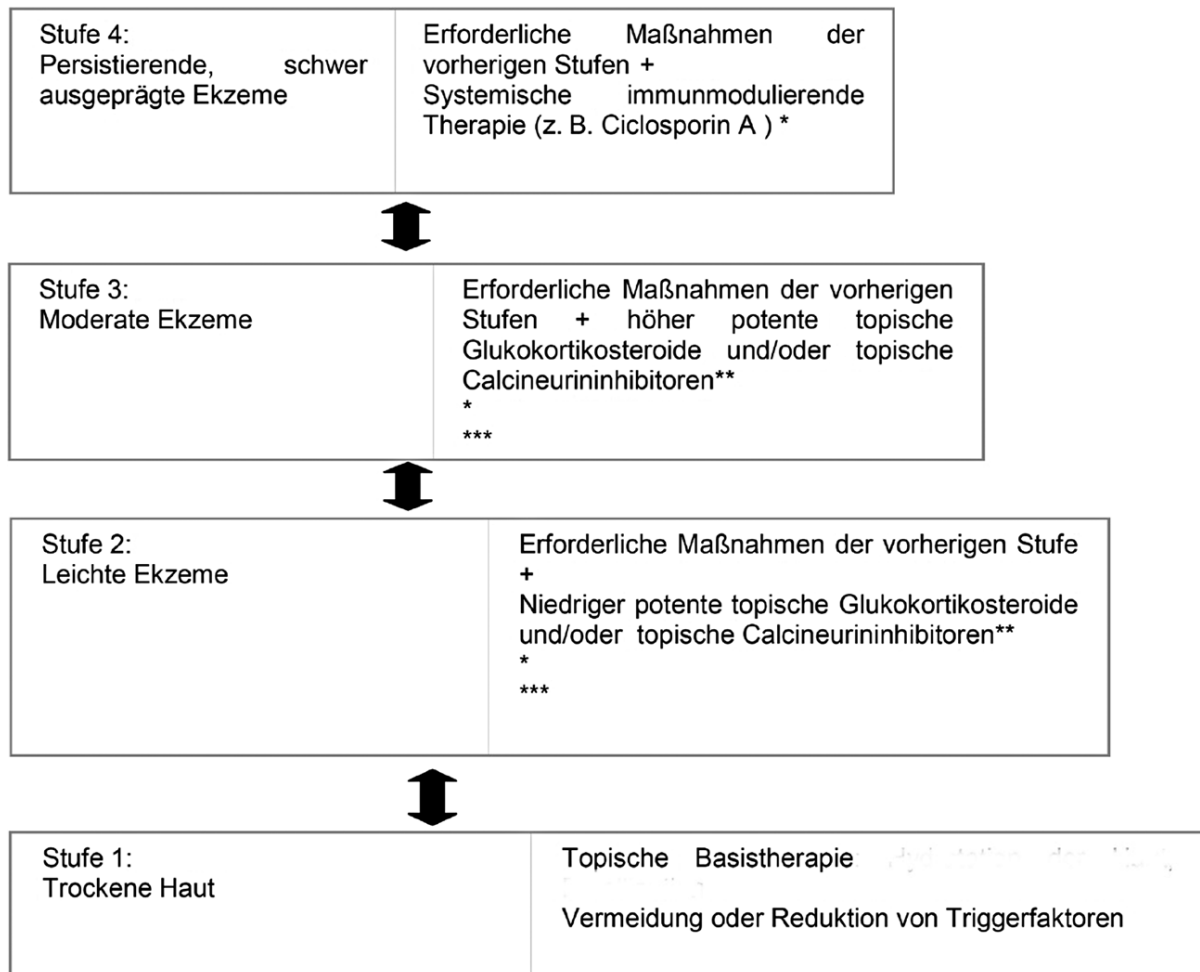


Abbildung 4: Stufentherapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis

Quelle: (Werfel et al., 2016)

\*Eine UV-Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert.

Cave: keine Kombination mit Ciclosporin A und TCI.

\*\*First-Line- Therapie: in der Regel TCS, bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (z. B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Kapillitium bei Säuglingen) TCI.

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

TCI: Topische Calcineurininhibitoren, TCS: Topische Glukokortikosteroide, UV: Ultraviolett

**Stufenschema Stufe 1 (trockene Haut)**

Neben der Vermeidung von Provokationsfaktoren (wie z. B. der Exposition mit Allergenen) empfiehlt die Leitlinie in der ersten Stufe die Anwendung der Basistherapie. Hierzu gehören Hautpflegeprodukte wie Salben oder Öl-in-Wasser-Emulsionen, ggf. auch unter Zusatz von Harnstoff oder Glycerin. Die Leitlinie empfiehlt die Anwendung der Basistherapie präventiv und auch bei fehlenden Zeichen der Entzündung über alle Stufen des Therapieschemas.

**Stufenschema Stufe 2 (Leichte Ekzeme)**

Zur medikamentösen First-Line-Therapie der atopischen Dermatitis empfiehlt die Leitlinie die Anwendung niedrig potenter TCS (Klasse I und II). Deren Einsatz soll dabei hinsichtlich ihrer Wirkstärke gemäß dem lokalen Schweregrad, der Lokalisation sowie dem Patientenalter angepasst werden. In der Regel werden TCS zeitlich befristet oder als Intervalltherapie - auch

über den Zeitraum der Abheilung hinaus - eingesetzt. An besonderen Lokalisationen wie z. B. dem Gesicht, dem Hals oder intertriginösen Hautarealen wird ein Einsatz von TCS nicht länger als über einige Tage empfohlen, da als Nebenwirkungen u. a. steroidinduzierte Rosacea oder periorale Dermatitis auftreten können. Die Leitlinie empfiehlt daher an oben genannten Lokalisationen niedrig potente topische Calcineurininhibitoren (TCI) (Pimecrolimus) anstelle von TCS einzusetzen.

Als weitere Therapieoption nennt die Leitlinie eine zusätzliche Anwendung von antipruriginösen Wirkstoffen. Sie führt aus, dass der Einsatz von Polidocanol, Gerbstoff-Präparaten und Schieferöl auf Basis von Erfahrungen aus offenen Studien und/oder klinischer Erfahrung erwogen werden können.

Zudem kann bei Nichtansprechen auf einen Einsatz von TCS oder TCI und/oder evidenter Superinfektion der Einsatz einer zusätzlichen topischen antimikrobiellen Therapie bei chronisch rezidivierenden bzw. chronischen Ekzemen erwogen werden. Eine systemische Antibiotika-Therapie (z. B. mit Cephalexin) wird empfohlen bei Ekzemen mit deutlichen klinischen Zeichen einer bakteriellen Superinfektion. Zudem führt die Leitlinie aus, dass das Tragen von antiseptisch wirkender Kleidung (z. B. auf Basis von Silbernitrat) einen moderaten klinischen Effekt auf die atopische Dermatitis hat und daher erwogen werden kann. Vor allem bei Patienten mit kopf-, hals- und schulterbetonter atopischer Dermatitis nennt die deutsche Leitlinie auch eine mögliche Anwendung einer antimykotischen Therapie, da bei diesen Lokalisationen ein Zusammenhang mit dem Pilz *Malassezia* vermutet wird.

Ab Stufe 2 kann als adjuvante nicht-medikamentöse Therapie in akuten Krankheitsphasen der atopischen Dermatitis zudem eine Therapie mit UV-Licht herangezogen werden. In Deutschland sind hier die Schmalband-UVB-Therapie (311 nm), die Breitband-UVB-Therapie sowie die Breitband-UVA-Therapie grundsätzlich erstattungsfähig. Als unmittelbare Nebenwirkungen nennt die Leitlinie ein gesteigertes Risiko von Herpes simplex-Rezidiven und die damit einhergehende Gefahr einer Ausbildung eines Eczema herpeticum. Als chronische Langzeiteffekte werden die vorzeitige Hautalterung sowie ein möglicherweise erhöhtes karzinogenes Risiko hervorgehoben. Letzterer Aspekt findet auch in einer Reihe weiterer Leitlinien zur Behandlung der atopischen Dermatitis Erwähnung (Ring et al., 2012b; Sidbury et al., 2014a; Wollenberg et al., 2016). Je nach eingesetzter Wellenlänge werden 2-6 Bestrahlungen pro Woche empfohlen, zu welchen sich die Patienten jeweils bei einem Arzt einfinden müssen (Herzinger et al., 2016). Dies stellt für Patienten einen erheblichen Aufwand dar, der vor allem für Berufstätige, Eltern, Patienten in Regionen mit geringerer medizinischer Infrastruktur oder Patienten mit Einschränkungen in ihrer Mobilität enorm belastend sein kann.

Patienten mit mittelschwerer oder schwerer atopischer Dermatitis leiden unter einer hohen Krankheitslast, welche sich in Phasen akuter Exazerbationen weiter erhöht. Gerade für diese Phasen benötigen Patienten eine Therapie mit schnellem Wirkeintritt. Mit Ausnahme der UVA1-Therapie, welche jedoch nicht erstattungsfähig und daher nicht Bestandteil der vom G-BA benannten ZVT-Komponenten ist, ist die UV-Therapie jedoch nicht für akute Phasen der atopischen Dermatitis angezeigt (Meduri et al., 2007; Ring et al., 2012b). Zudem muss vor



dem Hintergrund der niedrigen Patientenzahlen in den zur UV-Therapie verfügbaren Studien die dem Wirksamkeitsnachweis zugrundeliegende Evidenzlage als unzureichend eingestuft werden (Hoare et al., 2000; Meduri et al., 2007).

Aus den genannten Gründen wird die UV-Therapie nur ergänzend zu anderen Therapieformen eingesetzt und spielt im Versorgungsalltag in Deutschland eine untergeordnete Rolle. Dementsprechend niedrig sind die Verordnungszahlen: Eine Analyse von Routinedaten Gesetzlicher Krankenversicherungen (GKV) ergab für das Jahr 2015, dass lediglich 1,69% der Patienten mit der Diagnose atopische Dermatitis eine UV-Therapie verordnet bekamen (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a).

### ***Stufenschema Stufe 3 (mittelschwere Ekzeme)***

Für Patienten mit mittelschwer ausgeprägter atopischer Dermatitis, welche durch die oben beschriebenen Behandlungsoptionen keinen zufriedenstellenden Therapieerfolg erfahren, empfiehlt die Leitlinie zusätzlich zu den unter Stufe 1 und 2 genannten Maßnahmen den Einsatz höher potenter TCS und TCI (Tacrolimus). Sie führt aus, dass die Indikation für stark und sehr stark wirksame TCS der Klasse III -und ausnahmsweise der Klasse IV- in der kurzfristigen Behandlung ausgeprägter akuter oder lichenifizierter Ekzemmorphen oder exazerbierter Hand- und Fußekzeme liegt.

Der Einsatz höher potenter TCS kann mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen einhergehen. Die Leitlinie gibt hier vor allem Hautatrophie, Teleangiektasien, Hautinfektionen, periorale Dermatitis, steroidinduzierte Rosazea, Striae distensae und Kontaktallergie gegen Glukokortikosteroide an. Des Weiteren können Hypopigmentierung und Akne auftreten (Arkwright et al., 2013). Aufgrund des Sicherheitsprofils scheint eine Reduktion des Einsatzes höher potenter TCS aus Patientensicht wünschenswert.

TCI weisen insgesamt ein günstigeres Sicherheitsprofil auf als TCS. Berichtet wurden u. a ein Brennen der Haut, Juckreiz (Tacrolimus) und ein erhöhtes Risiko für Herpes-Infektionen. Zudem wird ein mögliches onkogenes Potential bei langfristigem Einsatz von TCI diskutiert (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2015; LEO Pharma A/S, 2016; Silverberg et al., 2016; Werfel et al., 2016). Eine abschließende Bewertung auf Basis der diesbezüglich zur Verfügung stehenden Evidenz ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht erfolgt.

### ***Stufenschema Stufe 4 (schwere Ekzeme)***

Für Patienten mit schweren Ekzemen, für welche sich durch Behandlungen, die im Therapieschema unter den Stufen eins bis drei genannt sind, keine zufriedenstellende Symptominderung einstellt, können systemische Therapien wie Ciclosporin oder kurzzeitig angewendete systemische Glukokortikosteroide in Frage kommen.

Gemäß den Empfehlungen der deutschen Leitlinie soll aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils sowie des Fehlens von kontrollierten klinischen Studien der Einsatz von systemischen Glukokortikosteroiden nur zur Unterbrechung akuter Exazerbationen und nur über einen kurzen Zeitraum erwogen werden. Eine längerfristige Therapie wird explizit nicht empfohlen, wobei auf die Angabe einer maximalen Dauer der Einnahme verzichtet

wird. Im Rahmen seiner Gesundheitsinformationen gibt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) an, dass systemische Glukokortikosteroide nur in Ausnahmefällen eingesetzt und eine Einnahme möglichst nur wenige Tage bis maximal zwei oder drei Wochen erfolgen soll (IQWiG, 2017).

Unter Einsatz von systemischen Glukokortikosteroiden wurden gravierende unerwünschte Nebenwirkungen wie Glukoseintoleranz, Cushing-Syndrom, Glaukom, Myopathien, Bluthochdruck, Osteoporose und Osteonekrose beobachtet (Akhavan und Rudikoff, 2008; Walling und Swick, 2010). Eine Anwendung systemischer Glukokortikosteroide über einen längeren Zeitraum kann eine Überwachung des Blutdrucks, der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, der Knochendichte sowie augenärztliche Untersuchungen notwendig machen (Sidbury et al., 2014a). Zudem gibt es Hinweise, dass es nach Absetzen von systemischen Glukokortikosteroiden zu einem Wiederauftreten von Exazerbationen und einer Intensivierung der Krankheitsschwere kommen kann (Sidbury et al., 2014a; IQWiG, 2017). Es gibt keine kontrollierten Studien bzw. konsentierten Empfehlungen, wie häufig eine kurzfristige Therapie bei Patienten mit atopischer Dermatitis aufgrund der potenziell schwerwiegenden und kumulativen Nebenwirkungen von systemischen Glukokortikosteroiden maximal durchgeführt werden sollte.

Der Einsatz von Ciclosporin wird zur Therapie der schweren atopischen Dermatitis im Erwachsenenalter empfohlen. Zur Anwendung beschreibt die deutsche Leitlinie eine initial höhere Anfangsdosis, welche nach Erreichen einer weitgehenden Besserung der Symptomatik schrittweise auf die niedrigste noch wirksame Dosis zu reduzieren ist. Im Vergleich zu systemischen Glukokortikosteroiden ist der Einsatz von Ciclosporin auch über einen längeren Zeitraum möglich. Die Leitlinie empfiehlt bei gutem Ansprechen eine Therapieunterbrechung nach 2-4 Monaten. Bei guter Verträglichkeit und schwer verlaufender atopischer Dermatitis kann auch eine Therapie über einen längeren Zeitraum erwogen werden. Aufgrund des Spektrums an unerwünschten Nebenwirkungen wird von einer Langzeitbehandlung allerdings abgeraten. Die Leitlinie empfiehlt hierzu, einen Auslassversuch von Ciclosporin spätestens nach zwei Jahren zu unternehmen. Auch die Fachinformation gibt lediglich an, dass die Behandlung für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr wirksam und gut verträglich sein kann, insofern eine entsprechende Überwachung der Patienten erfolgt (Novartis Pharma GmbH, 2015a). Das IQWiG gibt in seinen Gesundheitsinformationen hingegen an, dass bereits eine Behandlungsdauer von mehr als 6 Monaten wegen der potentiell auftretenden Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen durchgeführt wird (IQWiG, 2017).

Aufgrund eines möglichen Ausbleibens eines Impferfolges oder des Auftretens von Komplikationen ist während einer Behandlung mit Ciclosporin das Durchführen von Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen (Werfel et al., 2016). Wegen eines erhöhten Risikos des Auftretens von Malignomen ist zudem ein zeitgleiches Durchführen einer UV-Therapie kontraindiziert.

Bezüglich des Sicherheitsprofils verweist die Leitlinie auf die von Ciclosporin ausgehende Nephrotoxizität. Diese macht eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktionsparameter sowie Blutdruckwerte nötig. Weitere Quellen berichten vom möglichen Auftreten von

Tremor, Hypertrichose und Gingivahyperplasie (Sidbury et al., 2014a; Novartis Pharma GmbH, 2015b). Besondere Warnhinweise bestehen u. a. für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Infektionen, Lymphomen und anderen Malignomen (Novartis Pharma GmbH, 2015b). Neben der Überwachung der Nierenfunktion verweist die Fachinformation auf die Notwendigkeit einer Bestimmung des Bilirubins sowie weiterer Parametern der Leberfunktion zu Therapiebeginn (Novartis Pharma GmbH, 2015b). Während der Behandlung sollen zudem Serumlipide, Kalium, Magnesium und Harnsäure regelmäßig überwacht werden.

Unter der Therapie mit Ciclosporin wurde eine Vielzahl von klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Substanzen bzw. Substanzklassen beschrieben. Diese umfassen vor allem solche, durch welche die Plasma- oder Vollblut-Konzentration von Ciclosporin erhöht (vor allem Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) wie z. B. Erythromycin, Ketoconazol, Verapamil) oder verringert wird (vor allem CYP3A4-Induktoren wie z. B. Rifampicin oder Johanniskraut). Im Gegenzug wird die Metabolisierung von Substanzen, die CYP3A4-abhängig verstoffwechselt werden, ihrerseits durch Gabe von Ciclosporin beeinflusst. Weitere Wechselwirkungen bestehen außerdem bei der gemeinsamen Gabe mit kaliumsparenden Arzneimitteln, wie z. B. ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, da diese das Serumkalium signifikant erhöhen können. Vorsicht ist zudem bei der Anwendung von Ciclosporin zusammen mit dem Antidiabetikum Repaglinid geboten. Bei gleichzeitiger Gabe kann hier ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien bestehen.

### **Dupilumab adressiert den therapeutischen Bedarf für Patienten mit schweren Verlaufsformen der atopischen Dermatitis**

Für viele Patienten mit leichteren Verlaufsformen bestehen mit dem oben beschriebenen Therapiespektrum ausreichende Möglichkeiten, die Symptomatik zufriedenstellend zu kontrollieren. Für Patienten mit mittelschweren sowie insbesondere mit schweren Formen der atopischen Dermatitis besteht hinsichtlich des Entzündungsgeschehens und der klinischen Symptomatik jedoch häufig ein noch unbefriedigender Therapieerfolg.

Die beiden wirkstärksten und letzten Behandlungsoptionen in der Stufentherapie stellen die systemischen Glukokortikosteroide und Ciclosporin dar. Selbst unter Einsatz dieser letzten Mittel stellt sich für viele Patienten keine langfristige zufriedenstellende Verbesserung ein. In einer Meta-Analyse über 14 Studien zum Einsatz von Ciclosporin bei atopischer Dermatitis konnte zwar eine gute Wirksamkeit von Ciclosporin nachgewiesen werden, allerdings ließ sich aufgrund fehlender Evidenz zur Sicherheit bei längerfristiger Gabe, nur eine Empfehlung für einen kurzzeitigen Einsatz von Ciclosporin ableiten (Roekevisch et al., 2014). Zudem wurde gezeigt, dass nach Absetzen der Therapie mit Ciclosporin trotz Erhaltungstherapie mit TCS, ca. 50% der Patienten bereits nach 2 Wochen ein Rezidiv der Erkrankung erfahren. Nach 6 Wochen galt dies sogar für etwa 80% der Patienten (Granlund et al., 1995). Durch die zeitliche Befristung einer Therapie mit Ciclosporin werden die Patienten demnach einem hohen Risiko für Rezidive ausgesetzt. Kontrollierte klinische Studien zum Einsatz von systemischen Glukokortikosteroiden liegen nicht vor.

Für Patienten, die in nicht ausreichender Weise auf diese Arzneimittel ansprechen, diese aufgrund von Unverträglichkeiten nicht anwenden können oder aufgrund der zeitlichen Begrenzungen in der Anwendungsdauer absetzen müssen, stehen damit derzeit keinerlei weitere zugelassene Therapieoptionen mehr zur Verfügung. Die deutsche Leitlinie führt aus, dass für diese schwer zu behandelnde Population der Einsatz der in der Indikation atopische Dermatitis in Deutschland nicht zugelassenen Immunsuppressiva Methotrexat, Mycophenolatmofetil und Azathioprin erwogen werden kann. Dieser Umstand verdeutlicht, wie hoch der therapeutische Bedarf nach indikationsspezifischen Therapeutika für diese Population ist. Die Leitlinie führt zudem aus, dass es günstig sein kann, nach Ablauf bestimmter Zeiträume einen Wechsel der Behandlungsverfahren durchzuführen. Die geeignete Dauer unter einer bestimmten Therapie ergibt sich dabei in Abhängigkeit der individuellen Krankheitssituation und des jeweils aktuell verordneten Regimes. Hinsichtlich der bereits eingeschränkten bzw. unzureichenden Versorgungslage ist ein solcher Therapiewechsel für die oben beschriebene Patientenpopulation kaum möglich.

Somit besteht ein ganz erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, und für die die bisherigen systemischen Therapieoptionen zum einen aufgrund gravierender Nebenwirkungen für eine Langzeitanwendung ungeeignet und zum anderen in vielen Fällen nicht ausreichend wirksam sind. Für diese Patienten besteht ein erheblicher Leidensdruck, insbesondere durch den stigmatisierenden Aspekt der Erkrankung, den oft unerträglichen Juckreiz und die damit einhergehende Schlaflosigkeit sowie durch Auswirkungen auf Arbeit und Sozialkontakte bis hin zu schweren psychischen Beeinträchtigungen und Depressionen.

Mit der Zulassung des vollhumanen Antikörpers Dupilumab werden nun die Therapiemöglichkeiten um einen Wirkstoff ergänzt, der den therapeutischen Bedarf dieser schwer zu behandelnden Population adressiert. Im Zuge der Phase-III-Studie CHRONOS an Patienten mit mittelschweren bis schweren Formen der atopischen Dermatitis wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Dupilumab untersucht. Alle im Folgenden aus der CHRONOS-Studie berichteten Werte beziehen sich hierbei auf die der Zulassung entsprechenden Gabe von Dupilumab alle 2 Wochen (Q2W). In der Studie ergab sich nach 16 Wochen Behandlung mit Dupilumab zusammen mit TCS für 69% der Patienten eine Verbesserung des EASI um mindestens 75% (Blauvelt et al., 2017). Für Patienten, die mit TCS und ggf. Rescue-Therapie behandelt wurden, war dies nur in 23% der Fall. Ähnliche Werte ergaben sich auch für eine Behandlung über 52 Wochen (65% gegenüber 22%). Des Weiteren ergab sich nach Behandlung mit Dupilumab und TCS über 16 W eine 62%ige Verbesserung des SCORAD (gegenüber 32% für TCS alleine) und die von der atopischen Dermatitis betroffene Körperoberfläche verringerte sich um 39% (gegenüber 19% für TCS alleine). Das Wirkmaximum trat nach 12 Wochen ein.

Da das Auftreten plötzlicher und schwerer Exazerbationen typisch für den Krankheitsverlauf der atopischen Dermatitis ist, stellt ein schneller Wirkeintritt ein wichtiges Kriterium für die Behandlung dar. Im Zuge der CHRONOS-Studie wurde gezeigt, dass nach Behandlung mit Dupilumab zusammen mit TCS bereits nach zwei Wochen eine signifikante Verbesserung des

EASI um 47% im Vergleich zur Behandlung mit TCS alleine (30%) erreicht wurde. Im gleichen Zeitraum konnte außerdem der Peak Pruritus NRS bereits für 18% der Patienten um mindestens 4 Punkte gesenkt werden (gegenüber 8% mit TCS alleine) (Blauvelt et al., 2017). Auch im Zuge der CAFE-Studie, die mit ihrer Laufzeit von 16 Wochen und den darin eingeschlossenen Patienten mit ausschließlich schweren Verlaufsformen der atopischen Dermatitis so konzipiert war, eine schnelle Wirksamkeit gerade an besonders schwer zu therapierenden Patienten zu untersuchen, ergab sich unter Therapie mit Dupilumab (Q2W) und TCS eine Verbesserung des SCORAD um 62% (gegenüber 30% für TCS alleine) (EMA, 2017). Zudem erreichten 63% der Patienten unter Therapie mit Dupilumab (Q2W) und TCS eine Verbesserung des EASI-Scores um 75%, während dies unter TCS alleine nur für 30% der Patienten zutraf. Auch der zu Baseline starke Juckreiz (Peak Pruritus NRS  $\geq 6,4$ ) konnte durch eine 16 wöchige Therapie mit Dupilumab (Q2W) und TCS deutlich gesenkt werden. Hier ergab sich eine Reduktion der Peak Pruritus NRS um 54% (im Vergleich zu 25% unter TCS alleine).

Sowohl systemische Glukokortikosteroide als auch Ciclosporin sind breit wirksame immunsuppressive Substanzen, welche eine Vielzahl von immunregulatorischen Prozessen sowie Zelltypen beeinflussen. In der Konsequenz ist davon auszugehen, dass viele der von diesen Arzneimitteln ausgehenden Effekte auch Prozesse und Zellen betreffen, die keine Rolle im Pathomechanismus der atopischen Dermatitis spielen. Im Gegensatz dazu greift Dupilumab spezifisch in zwei zentrale Signaltransduktionsvorgänge ein, die unmittelbar an der Entstehung der klinischen Symptomatik der atopischen Dermatitis beteiligt sind. Dies führt dazu, dass Dupilumab gut verträglich ist und ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist. Für die CHRONOS-Studie wurde eine lange Behandlungsdauer von 52 Wochen gewählt. Sie ist daher gut geeignet, verlässlich kurz- wie langfristig auftretende Sicherheitsparameter in der Anwendung von Dupilumab abzubilden. Insgesamt traten zwischen den Behandlungsarmen (Dupilumab und TCS gegenüber Placebo und TCS) nach 52 Wochen Behandlung unerwünschte Ereignisse mit einer ähnlichen Häufigkeit auf (Blauvelt et al., 2017). Unterschiede bestanden in einer erhöhten Frequenz des Auftretens einer Konjunktivitis (14% im Arm mit Dupilumab gegenüber 8% bei Behandlung mit TCS alleine) und einer Verringerung der Häufigkeit von nicht Herpesvirus-bedingten Hautinfektionen durch Behandlung mit Dupilumab (11% im Dupilumab-Arm gegenüber 18% im Placebo-Arm) (Blauvelt et al., 2017).

Wie bereits dargelegt, kann durch den Einsatz von systemischen Glukokortikosteroiden und Ciclosporin das Erheben bestimmter Laborparameter während und/oder zu Beginn der Therapie angezeigt sein. Bedingt durch das günstige Nebenwirkungsprofil ist ein regelhaftes Bestimmen von Laborparametern bei Anwendung von Dupilumab nicht notwendig (sanofi-aventis groupe, 2017).

### **Zusammenfassung**

Trotz diverser, vornehmlich topisch angewendeter Therapieoptionen, die im Wesentlichen auf Symptomlinderung abzielen, ist bei einem Teil der Patienten mit atopischer Dermatitis bislang kein dauerhafter zufriedenstellender Therapieerfolg zu erreichen. Für diese Patienten

standen seit der Erstzulassung von Ciclosporin in dieser Indikation im Jahr 1997 (Werfel et al., 2016) keine weiterführenden Therapieoptionen zur Verfügung. Insbesondere bei Patienten, für die trotz des Einsatzes systemischer Glukokortikosteroide und/oder Ciclosporin keine zufriedenstellende Linderung der Symptomatik erreicht wird sowie bei Patienten, für die eine systemische Therapie mit den bisher verfügbaren Medikationen nicht in Frage kommt, ist der medizinische Bedarf hoch. Der Leidensdruck dieser Patienten ist aufgrund der klinischen Symptomatik, der Chronizität der Erkrankung und der durch die Krankheit verursachten Einschränkungen groß. Die Chronizität der atopischen Dermatitis macht zudem eine Behandlung oft über Jahre oder Jahrzehnte hinweg notwendig. Über diesen Zeitraum machen die mitunter schweren Nebenwirkungen der bisher zugelassenen Systemtherapien und der durch Exazerbationen charakterisierte Verlauf der Erkrankung häufige Wechsel und Kombinationen der Therapiekomponenten notwendig. Gerade für Patienten mit schweren Verlaufsformen stehen hierfür aber oft keine oder zu wenige noch wirksame Arzneimittel zu Verfügung. Eine längerfristige Therapie mit Ciclosporin bzw. längerfristige oder sehr häufige Anwendungen von systemischen Glukokortikosteroiden sind aufgrund der bekannten Nebenwirkungen obsolet. Die Population mit therapeutischem Bedarf wird also ergänzt durch diejenigen Patienten, die zwar auf Ciclosporin und/oder systemische Glukokortikosteroide ansprechen, für die eine längerfristige Therapie damit aber nicht in Frage kommt. Mangels Alternativen wurde bisher ein nicht zu vernachlässigender Anteil der schwer betroffenen Patienten mit sogenannten Off-label Therapien behandelt. Dupilumab ergänzt nun das bislang zur Verfügung stehende Therapiespektrum um einen zielgerichteten und höchst wirksamen Wirkstoff mit gutem Sicherheitsprofil.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis spezifisch für Deutschland sind nur begrenzt vorhanden. Existierende Erhebungen sind darüber hinaus nur bedingt vergleichbar, da sie auf unterschiedlichen methodischen Ansätzen basieren.

Im Rahmen der Dossiererstellung wurde daher eigens eine Analyse von Routinedaten Gesetzlicher Krankenversicherungen (GKV) durchgeführt (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a). Ermittelt wurden sowohl die Prävalenz und Inzidenz, als auch Häufigkeiten zu den verschiedenen Schweregraden der Erkrankung. Vergleichbare Datenbankanalysen wurden im Rahmen anderer Nutzendossiers bereits herangezogen und von Seiten des IQWiG prinzipiell akzeptiert (IQWiG, 2015; IQWiG, 2016b; IQWiG, 2016c; IQWiG, 2016a).

Auf Basis der Datenbankanalyse wird in diesem Abschnitt die Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis abgeleitet. Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse werden den Angaben aus der Literatur gegenübergestellt und Abweichungen diskutiert. Bei Darstellung von Hochrechnungen auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgt zur Berücksichtigung von Unsicherheiten die Angabe des 95%-Konfidenzintervalls.

Die Zuordnung von Patientenzahlen zu Schweregraden auf Basis der Symptomatik der Erkrankung erfolgt für Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 zum einen anhand von Angaben aus der Literatur, zum anderen durch die Verknüpfung gesicherter Diagnosen mit spezifischen Verordnungsmustern von Dermatika im Rahmen der Routinedatenanalyse. Zur Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet von Dupilumab (Abschnitt 3.2.4) werden ausschließlich Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse herangezogen.

## **Routinedatenanalyse der GKV**

### ***Datenbasis***

Zur Herleitung versorgungsepidemiologischer Daten, die den Abschnitten zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Kostenberechnung des Dossiers zugrunde liegen, wurde eine Analyse von Krankenkassen-Routinedaten durchgeführt, welche auf Datensätzen von ca. 3 Mio. Versicherten aus insgesamt sieben gesetzlichen Krankenkassen basiert. Die dabei ermittelten absoluten und relativen Häufigkeiten wurden im Anschluss auf die GKV-Population hochgerechnet (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a).

Die auswertungsrelevante Patientenpopulation basiert auf Patienten, die im jeweiligen Beobachtungsjahr durchgängig versichert waren. Neben den Stammdaten der Patienten wie Alter und Geschlecht, wurden insbesondere Angaben zur Diagnose (atopische Dermatitis) sowie zur Arzneimittelversorgung herangezogen.

Analysen zur Prävalenz wurden jeweils sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Population der erwachsenen Patienten (Spanne der Patienten  $\geq 15$  und  $\geq 20$  Jahre) durchgeführt. Der Auswertungszeitraum erstreckt sich auf die Jahre 2012 bis 2015.

### ***Methodik***

Die Berechnung der 12-Monats-Prävalenz basiert auf dem Zeitraum 2012 – 2015 der Arvato-Forschungsdatenbank (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a). Dieser Datensatz umfasst insgesamt 742.159 Patienten und zeichnet sich dadurch aus, dass er neben den Diagnosen auch die Facharztbezeichnungen der Ärzte enthält. Die Diagnosen basieren auf der International Classification of Diseases (ICD)-10 Kodierung in der jeweils gültigen Fassung.

Zur Berechnung der Prävalenz werden folgende ICD-Kodierungen herangezogen: L20 [atopisches (endogenes) Ekzem], L20.0 (Prurigo Besnier), L20.8 [sonstiges atopisches (endogenes) Ekzem] und L20.9 [atopisches (endogenes) Ekzem, nicht näher bezeichnet]. Zur Vereinfachung werden die Kodierungen im Weiteren als L20 zusammengefasst. Es ist davon auszugehen, dass die Berechnung auf Grundlage der L20-basierten Diagnosen eine gute Näherung der tatsächlichen Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland darstellt.

Zur Prävalenzberechnung werden nur Patienten mit mindestens zwei ambulanten L20-Diagnosen (atopische Dermatitis) in zwei Quartalen (diese müssen nicht aneinander grenzen) oder einer stationären L20-Diagnose (Haupt-, Neben- oder Fachabteilungsdiagnose) herangezogen. Die Patienten müssen über alle 4 Jahre durchgängig versichert gewesen sein.

### ***Angaben zur Prävalenz auf Basis der Routinedatenanalyse***

Tabelle 3-2: Berechnung der Prävalenz der atopischen Dermatitis für das Jahr 2015 auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse

Bezeichnung der Population (Berichtsjahr 2015)	Patienten im Datensatz	Dokumentierte Diagnosenstellungen <sup>a</sup>	12-Monats-Prävalenz in der Datenbank <sup>b</sup>	Standardisierte 12-Monats-Prävalenz <sup>c</sup>
Gesamt	742.159	15.933	2,15%	2,46%
Erwachsene (≥ 18 Jahre)	659.971	11.536	1,75%	n. b.
Erwachsene (≥ 15 Jahre)	679.238	12.197	1,80%	1,90%
Erwachsene (≥ 20 Jahre)	647.880	11.129	1,72%	1,81%

a: Umfasst L20 (atopisches (endogenes) Ekzem), L20.0 (Prurigo Besnier), L20.8 (sonstiges atopisches (endogenes) Ekzem) und L20.9 (atopisches (endogenes) Ekzem)  
b: Die Angabe erfolgt in Form gerundeter Werte  
c: Berücksichtigt wurde eine Bundeslandgruppen-, Alters- und Geschlechtsstandardisierung  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. b. nicht berichtet

Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse ergeben sich die in Tabelle 3-2 dargestellten Prävalenzen. Um Abweichungen zwischen der im Arvato-Datensatz eingeschlossenen Versichertenstruktur und der Bevölkerungsstruktur in Deutschland zu berücksichtigen, wurde die Prävalenz hinsichtlich der Einflussgrößen Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppe standardisiert. In der Gesamtbevölkerung beträgt die Prävalenz der atopischen Dermatitis demnach **2,46%**, unter Erwachsenen liegt der Anteil bei **1,81-1,90%**. Die Hochrechnungen auf die entsprechenden Altersklassen in der Gesamtbevölkerung wurden mit Hilfe von Daten des Statistischen Bundesamtes vorgenommen. Da diese jedoch nur in regelmäßigen Altersblöcken von jeweils 5 Jahren vorliegen, sind Hochrechnungen nur für die Altersgruppen der über 15- bzw. über 20-Jährigen möglich (Tabelle 3-2, Tabelle 3-3). Für die Prävalenz der atopischen Dermatitis unter Erwachsenen (Alter ≥ 18 Jahre) in Deutschland im Jahr 2015 ergibt sich daraus bei einer standardisierten Prävalenz von 1,81% (für über 20-Jährige) und 1,90% (für über 15-Jährige) eine Spanne von **1.207.499-1.345.776** Erkrankten (Tabelle 3-3).



Tabelle 3-3: Hochrechnung auf die Anzahl der an atopischer Dermatitis erkrankten Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2015

Bezeichnung der Population	Umfang der Population	Standardisierte 12-Monats-Prävalenz <sup>a, b, c</sup>	Hochrechnung <sup>b, c</sup>	95% Konfidenzintervall	Standardfehler <sup>c</sup>
Gesamt	81.686.783	2,46%	2.016.078	1.998.656 - 2.033.500	0,44%
≥15 Jahre	70.902.836	1,90%	1.345.776	1.332.906 - 1.358.646	0,49%
≥20 Jahre	66.774.451	1,81%	1.207.499	1.195.366 - 1.219.631	0,51%

a: Standardisierte 12-Monats Prävalenz innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung  
b: Berücksichtigt wurde eine Bundeslandgruppen- Alters- und Geschlechtsstandardisierung  
c: Die Angabe erfolgt in Form gerundeter Werte

### **Angaben zur Prävalenz auf Basis weiterer Quellen**

Zur Identifizierung weiterer Quellen hinsichtlich der Prävalenz der atopischen Dermatitis wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Da es Hinweise darauf gibt, dass sich die Prävalenz selbst innerhalb Westeuropas stark unterscheidet, wurden nur Angaben zur Epidemiologie in Deutschland berücksichtigt. Diese werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Zusätzliche Prävalenzdaten lassen sich der Beobachtungsstudie EpiAWARE, die von Sanofi Global Inc. und Regeneron Pharmaceuticals durchgeführt wurde, entnehmen (Regeneron Pharmaceuticals Inc. et al., 2016). In einer Internet-basierten Umfrage wurden im Jahr 2016 9.971 Personen im Alter von 18-65 Jahre in Deutschland bezüglich des Vorhandenseins einer atopischen Dermatitis befragt. Ermittelt wurde die 12-Monats-Prävalenz anhand eines selbst-auszufüllenden Fragebogens zur aktuellen Symptomatik (basierend auf den Kriterien der UK Working Party (Williams et al., 1994)) sowie einer vorausgegangene ärztliche Diagnose der atopischen Dermatitis. Als prävalent wurden solche Personen eingestuft, die beide Kriterien erfüllten. Auf diese Weise ergab sich eine Prävalenz von 2,23%.

In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) aus den Jahren 2008 bis 2011 befragte das Robert Koch-Institut 8.152 Teilnehmer im Alter von 18-79 Jahren unter anderem hinsichtlich des Vorhandenseins allergischer Erkrankungen (Langen et al., 2013). Die Befragungen wurden hierbei mittels Fragebögen und computerassistierten persönlichen Interviews durchgeführt. Weiterhin fanden zusätzliche Untersuchungen statt, welche aber nicht spezifisch auf die Diagnose der atopischen Dermatitis ausgelegt waren. Es ergab sich eine 12-Monats-Prävalenz der atopischen Dermatitis von 2,2%.

Im Rahmen einer Auswertung von GKV-Routinedaten der Jahre 2003 und 2004 wurde die Prävalenz von Patienten mit atopischer Dermatitis erhoben (Schmitt, 2011). Grundlage der Erhebung bildeten Datensätze der KV Sachsen/Regierungsbezirk Dresden mit 2,2 Mio. Versicherten sowie Versorgungsdaten von 1,8 Mio. Versicherten der AOK Sachsen. Um die

Validität der Diagnose sicherzustellen, wurde vorausgesetzt, dass die Diagnose der atopischen Dermatitis mindestens zwei Mal im Beobachtungszeitraum dokumentiert sein musste. Die von Schmitt berichtete Prävalenz der atopischen Dermatitis unter Erwachsenen ( $\geq 20$  Jahre) innerhalb eines Zeitraumes von 2 Jahren lag in Abhängigkeit des Alters zwischen 2 und 4%.

Im Zuge einer weiteren Routinedatenanalyse des Jahres 2009 auf einem Datensatz von 1.349.671 versicherten Erwachsenen der Gmünder Ersatzkasse, ergab sich eine 12-Monats-Prävalenz der atopischen Dermatitis von 3,67% (Radtke et al., 2017). Grundlage der Berücksichtigung war jeweils eine ambulante oder stationäre Diagnose der ICD-10 Kodierung L20.

In einer Erhebung verschiedener Hautkrankheiten unter 90.880 Arbeitnehmern im Alter von 16-70 Jahren aus insgesamt 312 deutschen Unternehmen, wurde neben anderen Hauterkrankungen auch die Prävalenz zur atopischen Dermatitis bestimmt. In den meisten Unternehmen wurde die Teilnahme allen Mitarbeitern angeboten. Die Untersuchungen fanden in den Jahren 2002-2008 statt und wurden ausschließlich durch Dermatologen vorgenommen. Es ergab sich eine Punkt-Prävalenz der atopischen Dermatitis von 1,35% (Augustin et al., 2011).

#### ***Fazit zur Prävalenz der atopischen Dermatitis Erwachsener in Deutschland***

Mit Hilfe der aus der Literatur verfügbaren Quellen ergibt sich für die Prävalenz der atopischen Dermatitis unter Erwachsenen eine Spanne von 1,35-4%.

Eine direkte Vergleichbarkeit der hier angeführten Erhebungen ist leider nicht möglich. Dazu sind die Erhebungsmethodiken, die Analysezeiträume sowie die Jahre der Durchführung zu unterschiedlich. Entsprechend sind auch die aus den genannten Studien abgeleiteten Prävalenzen nicht direkt mit den Ergebnissen der Routinedatenanalyse von Sanofi vergleichbar:

So sind Erhebungen, im Zuge derer ärztliche Diagnosen indirekt durch die Patienten berichtet werden (Langen et al., 2013; Regeneron Pharmaceuticals Inc. et al., 2016), mit größerer Unsicherheit behaftet als die Auswertung gesicherter ärztlicher Diagnosen auf Basis von Abrechnungsdaten. Im Falle indirekt berichteter Diagnosen liegen keine direkt überprüfbaren ärztlichen Angaben zur Erkrankung vor und eine Aushändigung einer schriftlichen Dokumentation der Diagnose an GKV-versicherte Patienten erfolgt in der Regel nicht. Bei entsprechenden Erhebungen kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass ärztliche Diagnosen in den Studien falsch wiedergegeben werden.

In einer Analyse von GKV-Daten durch Schmitt, wurde für den Untersuchungszeitraum von 2 Jahren (2003-2004) in Abhängigkeit des Alters eine Prävalenz für über 20-Jährige von 2-4% bestimmt. Ursächlich für diese vergleichsweise hohe Prävalenz ist mit hoher Wahrscheinlichkeit der um ein Jahr längere Erfassungszeitraum sowie das Heranziehen des Prävalenz-Maximums und -Minimums über alle Altersklassen zur Bildung der Spanne (Schmitt, 2011).

Hauptursachen für Abweichungen zwischen der durch Sanofi ermittelten Spanne von 1,81-1,90% und einer Routinedaten-Analyse durch Radtke et al. mit einer berichteten Prävalenz von 3,67%, sind vermutlich überwiegend in abweichenden Kriterien zur Diagnosestellung zu suchen. Mit einer Stichprobengröße von 1.349.671 Versichertendatensätzen aus nur einer gesetzlichen Krankenkasse umfasst die Studie von Radtke im Vergleich zur Avato-Datenbank (sieben Krankenkassen) zudem eine bedeutend geringere Anzahl von Versicherten (Radtke et al., 2017).

In einer Untersuchung zu Hauterkrankungen unter 90.880 Arbeitnehmern in Deutschland ergab sich eine Punkt-Prävalenz von 1,35% (Augustin et al., 2011). Ursächlich für die im Vergleich zur Routinedaten-Analyse von Sanofi ermittelte niedrigere Prävalenzspanne, sind hierbei höchstwahrscheinlich die Unterschiede in der Berechnung einer Punkt-Prävalenz und einer 12-Monatsprävalenz.

Die durch die GKV-Routinedatenanalyse von Sanofi abgeleitete Prävalenz von 1,81-1,90% liegt damit innerhalb der Spanne von 1,35-4%, welche sich aus der identifizierten Literatur bilden lässt.

Aufgrund der hohen methodischen Güte der GKV-Routinedatenanalyse und der Tatsache, dass es sich bei dieser um die aktuellste unter den identifizierten epidemiologischen Erhebungen zu atopischer Dermatitis handelt, erachtet Sanofi die ermittelte Prävalenz der atopischen Dermatitis als belastbar und hinreichend valide.

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts ist der vormals beobachtete Anstieg einer Vielzahl von allergischen Erkrankungen in Deutschland (mit Ausnahme des Asthma bronchiale) über die letzten zehn Jahre zum Stillstand gekommen (Robert Koch-Institut, 2015). So berichtet das Institut, dass die Prävalenz der atopischen Dermatitis unter Erwachsenen ein Plateau erreicht zu haben scheint (Langen et al., 2013; Robert Koch-Institut, 2015). Auch bei Kindern und Jugendlichen ist kein weiterer Anstieg zu beobachten. Für einige Altersklassen wurde sogar ein Rückgang der Prävalenz beobachtet (Schmitz et al., 2014; Robert Koch-Institut, 2015). Im vorliegenden Dossier wird daher von einer stabilen Prävalenz unter Erwachsenen ausgegangen und die oben hergeleitete Prävalenz von 1,81-1,90% als relevant für 2015 sowie die folgenden Jahre angenommen.

### **Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Prävalenz der atopischen Dermatitis**

Die Häufigkeit des Auftretens der atopischen Dermatitis variiert in Abhängigkeit des Alters. Betrachtet man die Prävalenzen innerhalb der Altersklassen (Abbildung 5), so waren für die 0-4-Jährigen die mit Abstand höchsten Erkrankungsrate zu beobachten (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a). Ab der Altersgruppe der 5-9 Jährigen folgte ein Rückgang der Prävalenz, der mit Ausnahme einer Plateau-Phase in den Altersgruppen zwischen 30 und 54 Jahren, weitgehend stetig verlief. Diese Altersstruktur wird gestützt durch eine weitere Quelle, die eine kontinuierliche Abnahme der Prävalenz nach Erreichen des Erwachsenenalters bis zu einem Alter über 80 Jahre hinaus berichtet (Radtke et al., 2017).

Innerhalb der Altersklassen sind Frauen häufiger betroffen als Männer. Ausnahmen hiervon bildeten die Altersklassen von 0-14 Jahren, innerhalb derer Jungen häufiger als Mädchen betroffen waren, ebenso wie Patienten über 85 Jahren.

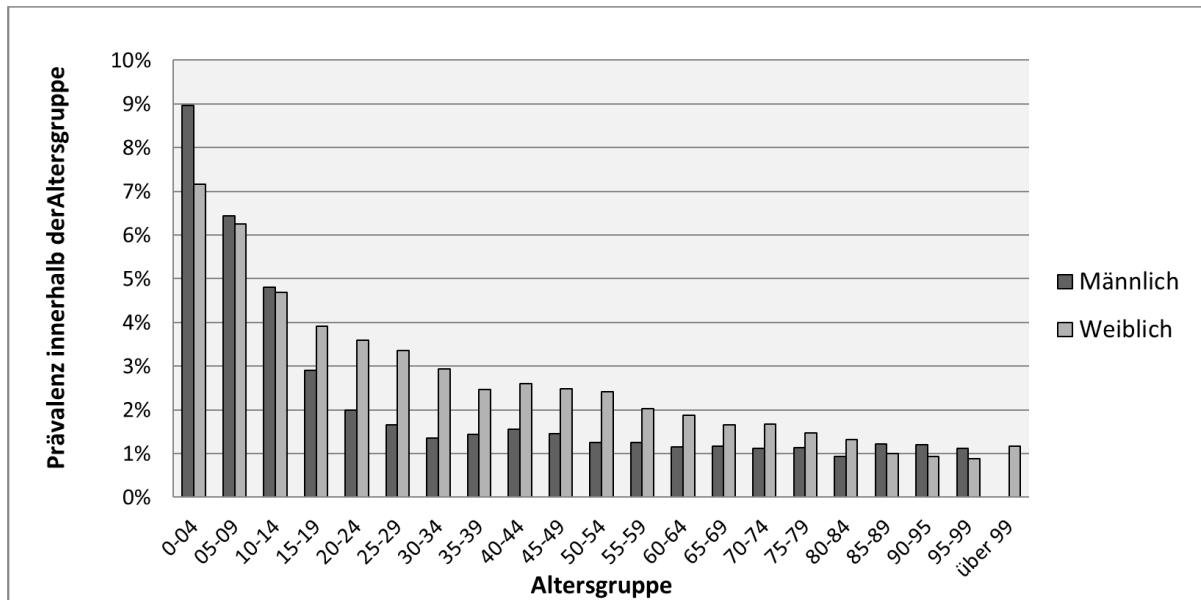


Abbildung 5: Alters- und geschlechts-spezifische Prävalenz der atopischen Dermatitis auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse innerhalb der entsprechenden Altersgruppe (L20-basierte Diagnosen, Jahr 2015)

Quelle: (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a)

Mit einem Anteil von insgesamt 60,81% für Frauen ( $\hat{=}$  9.689 Diagnosen) gegenüber 39,19% für Männer ( $\hat{=}$  6.244 Diagnosen) an der Gesamtheit der Diagnosen (inkl. Minderjähriger) in der GKV-Routinedatenanalyse (15.933 Diagnosen), trat die atopische Dermatitis im Jahr 2015 deutlich häufiger im weiblichen Geschlecht auf (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a).

### Häufigkeit der atopischen Dermatitis nach Schweregraden

Im Zuge der GKV-Routinedatenanalyse wurden neben Angaben zur Diagnose auch die indikationstypischen Arzneimittel-Verordnungen erhoben. Aus der Verknüpfung beider Angaben kann indirekt eine Einteilung nach Schweregraden abgeleitet werden (siehe Abschnitt 3.2.4 zur Herleitung der Patientenzahl in der Indikation für Dupilumab). Eine solche Einordnung nach Schweregraden auf Basis von Verordnungen aus der GKV-Routinedatenanalyse kann aber nur für solche Patienten vorgenommen werden, welche innerhalb des Analysezeitraums eine rezeptpflichtige Therapie erhalten haben, während für alle anderen Patienten keine Daten vorliegen. Man kann vermuten, dass Patienten ohne rezeptpflichtige Verordnungen überwiegend an einer leichten Form der Erkrankung leiden. Zudem wird ein großer Anteil von Patienten mit topischen Magistralrezepturen behandelt, die jedoch hinsichtlich Wirkstärke und Anwendungshäufigkeit in Routinedatensätzen der gesetzlichen Krankenkassen nicht weiter differenzierbar sind. Für Abschnitt 3.2.3 erfolgt

daher eine Einordnung nach Schweregraden ausschließlich auf Basis klinischer Angaben zur Ausprägung der Symptomatik gestützt auf validierte Instrumente (Skalen).

Als eine geeignete Quelle wurde hierfür die von Sanofi Global Inc. und Regeneron Pharmaceuticals durchgeführte Epi-AWARE Studie identifiziert (zu Angaben weiterer Studiencharakteristika siehe oben), im Zuge derer Patienten-berichtete Angaben zur aktuellen Symptomatik anhand der Scores PO-SCORAD (Stalder et al., 2011), POEM (Charman et al., 2004) (siehe auch Abschnitt 3.2.1) und Patient Global Assessment (PGA) erhoben wurden. Die anhand der drei Skalen erfassten Schweregrade sind in Tabelle 3-4 zusammengefasst (Regeneron Pharmaceuticals Inc. et al., 2016). Dargestellte Werte beziehen sich jeweils nur auf Patienten, die sowohl eine zurückliegende ärztliche Diagnose berichteten und sich darüber hinaus anhand eines Kriterienkatalogs der UK Working Party als an atopischer Dermatitis erkrankt eingestuft hatten.

Tabelle 3-4: Verteilung der Schweregrade der atopischen Dermatitis in erwachsenen Patienten auf Basis der Symptomatik

	<b>PO-SCORAD<sup>a</sup></b>	<b>POEM<sup>b</sup></b>	<b>PGA</b>	<b>Gesamt</b>
Leicht	25,9%	25,0%	42,8%	25,0-42,8%
Mittelschwer	57,4%	60,1%	52,8%	52,8-60,1%
Schwer	16,6%	14,9%	4,4%	4,4-16,6%

Quelle: (Regeneron Pharmaceuticals Inc. et al., 2016)  
a: Schema der Einteilung der Schweregrade: 0-24 Punkte (leicht), 25-49 Punkte (mittelschwer), >50 Punkte (schwer)  
b: Schema der Einteilung der Schweregrade: 0-7 Punkte (leicht), 8-16 Punkte (mittelschwer), >16 Punkte (schwer)  
PGA: Patient Global Assessment; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PO-SCORAD: Patient-Oriented Severity Scoring of Atopic Dermatitis

Über die drei Messinstrumente zur Ermittlung der Schweregrade hinweg stellen demnach Patienten mit einer mittelschwer ausgeprägten atopischen Dermatitis den größten Anteil (52,8-60,1%), gefolgt von Patienten mit leichter atopischer Dermatitis (25,0-42,8%) und jenen mit schwer ausgeprägten Verlaufsformen (4,4-16,6%).

Beobachtete Abweichungen zwischen PO-SCORAD und POEM einerseits und PGA andererseits, betreffen vor allem die Verteilung der leichten und schweren Formen der atopischen Dermatitis. Diese könnten eine Folge der höheren Granularität des PO-SCORAD und POEM sein: Während für PO-SCORAD und POEM 0-103 bzw. 0-28 Punkte zur Einstufung der Schweregrade herangezogen werden, erfolgt die Einschätzung anhand des PGA direkt in die 3 Schweregrade. Zudem berücksichtigen PO-SCORAD und POEM auch Symptome wie Schlafstörungen und Juckreiz, während die Patienten angehalten waren, sich bei der Selbsteinschätzung anhand des PGA nur auf die Hautläsionen zu beziehen (Regeneron Pharmaceuticals Inc. et al., 2016).

In der Atopic Health Studie, einer nicht-interventionellen prospektiven Studie, welche Daten von 91 dermatologischen Zentren in Deutschland einschloss, wurde ebenfalls eine Erhebung

der Krankheitsschwere anhand einer ärztlichen Einschätzung vorgenommen (Langenbruch et al., 2014). Für erwachsene Patienten mit atopischer Dermatitis ergab sich hier ein mittlerer SCORAD von 42,3 Punkten (Standardabweichung 18,6 Punkte). Zudem erfolgte eine Einteilung der Schweregrade anhand des fünf-stufigen IGA: 1,8% der Patienten zeigten keine aktuellen Hautläsionen (0 Punkte), 6,8% waren leicht betroffen (1 Punkt), 37,3% mittelschwer betroffen (2 Punkte), 26,3% schwer betroffen (3 Punkte) und 7,8% sehr schwer betroffen (4 Punkte). Analog der Ergebnisse der Epi-AWARE Studie zeigt sich eine Häufung der Patientenzahl mit mittelschwerer Ausprägung der atopischen Dermatitis. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse von Epi-AWARE und Atopic Health ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen Methodik in der Erhebung nicht sinnvoll.

### ***Relevanz der Schweregrade für die Ableitung der Zielpopulation von Dupilumab***

Dupilumab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Die Ableitung der Zielpopulation anhand von Schweregraden basierend auf Symptombasierten Skalen ist für das vorliegende Dossier aus folgenden Gründen nur eingeschränkt möglich:

- Für Deutschland existieren keine gültigen und klar definierten Kriterien zur Klassifizierung der Krankheitsschwere anhand klinischer Merkmale. So nennt die deutsche Leitlinie SCORAD, EASI und IGA als relevante Messinstrumente, macht aber keine Angaben zu Schwellenwerten (Werfel et al., 2016). Auch auf internationaler Ebene unterscheiden sich sowohl empfohlene Symptom-Skalen als auch entsprechende Schwellenwerte (Ring et al., 2012a; Ring et al., 2012b; Leshem et al., 2015; Wollenberg et al., 2016).
- Das Anwendungsgebiet für Dupilumab schließt nur solche Patienten ein, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Nach den Empfehlungen der deutschen Leitlinie sind das solche Patienten, deren Symptomatik mit topischen Therapien wie TCS oder TCI nicht zufriedenstellend zu kontrollieren ist. Gemäß dem Stufenschema der Leitlinie sind Patienten mit leichter atopischer Dermatitis damit nicht mit eingeschlossen. Eine Abgrenzung der Schweregrade „mittelschwere“ und „schwere“ atopischer Dermatitis von einer „leichten“ Ausprägung kann damit für die Beschreibung der Zielpopulation entfallen.
- Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, sind im Wesentlichen solche, die durch eine topische Therapie nicht zufriedenstellend behandelbar sind. Die Eingrenzung auf diese Patienten ist nicht Gegenstand einer Symptom-basierten Klassifizierung der Krankheitsschwere und spiegelt sich damit nicht durch eine Einteilung in die Schweregrade wider. Es ist somit davon auszugehen, dass nur ein begrenzter Anteil der Patienten, deren Krankheit als „mittelschwer“ bis „schwer“ eingestuft wird, tatsächlich für eine Therapie mit Dupilumab in Frage kommt. Die Einschränkung der Population im Anwendungsgebiet ist damit vor allem durch ein Versagen von topischen Therapien definiert.

Aus oben genannten Gründen erfolgt für das vorliegende Dossier keine Einteilung der Zielpopulation für Dupilumab in Schweregrade anhand der Symptomatik. Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt, wird die Quantifizierung der versorgungsrelevanten Population im Anwendungsgebiet stattdessen anhand von typischen Verordnungsmustern bei Patienten mit gesicherter atopischer Dermatitis durchgeführt. Dieses Vorgehen spiegelt auch die aktuell gültigen Leitlinien wider, die eine Therapieintensivierung abhängig machen von unzureichendem Ansprechen auf niedriger potente Therapiealternativen gemäß Stufenschema.

### **Angaben zur Inzidenz der atopischen Dermatitis**

Aus der Literatur konnte keine Quelle mit spezifischen Angaben zur Inzidenz der atopischen Dermatitis unter Erwachsenen in Deutschland identifiziert werden. Daher wurden der Herleitung einer 12-Monats-Inzidenz Daten einer weiteren GKV-Routinedatenanalyse zugrunde gelegt, welche ebenfalls auf der Arvato-Datenbank beruht (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017b). Wie zur Erhebung der Prävalenz wurde die Ableitung der Inzidenz aus den Datensätzen der Kassendatenanalyse anhand gesicherter L20-Diagnosen innerhalb des Beobachtungszeitraums vorgenommen. Im Unterschied zur Prävalenzermittlung wurde jedoch ein verlängerter Beobachtungszeitraum von insgesamt acht Jahren (2007 bis 2014) zugrunde gelegt. Somit waren Patienten im Maximum über einen Zeitraum von 8 Jahren beobachtbar. Die größte Sicherheit bei der Angabe der Inzidenz liegt somit dann vor, wenn Patienten nach 7 diagnosefreien Jahren im Jahr 8 eine, bzw. zwei L20-Diagnosen erhalten haben (eine stationäre Diagnose oder zwei ambulante Diagnosen). Hier ist zu beachten, dass nur solche Patienten in die Erhebung einbezogen werden, die über die 7 Vorjahre und das Berichtsjahr durchgängig versichert und beobachtbar waren.

Nach 7 diagnosefreien Vorjahren erhielten im Jahr 2014 gerundet **0,283%** (95% KI: [0,273; 0,295]) der erwachsenen Versicherten ( $\geq 18$  Jahre) die Diagnose atopische Dermatitis (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017b). Ausgehend von insgesamt 66.264.529 - 70.318.181 erwachsenen Personen in Deutschland im Jahr 2014 (Spanne der über 15- bzw. 20-Jährigen) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a), entspricht dies zwischen **187.845** (95% KI: [180.770; 195149]) und **199.336** (95% KI: [191.828; 207.087]) jährlichen Neuerkrankungen an atopischer Dermatitis unter Erwachsenen in Deutschland.

Aufgrund der konstanten Prävalenz ist derzeit von einem gleichbleibenden Verhältnis zwischen der Anzahl der Neuerkrankungen und der Spontanremissionen auszugehen (die Mortalitätsrate wird als vernachlässigbar gering eingeschätzt). Über anteilsäquivalente Veränderungen innerhalb dieses Verhältnisses können anhand der vorliegenden Daten keine Aussagen getroffen werden, eine über die vergangenen Jahre überwiegend konstante Inzidenz bei entsprechend konstanter Remissionsrate erscheint aber als ein wahrscheinliches Szenario. Im vorliegenden Dossier wird daher von einer derzeit gleichbleibenden Inzidenz von 0,283% ausgegangen.

**Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen zu Prävalenz, Inzidenz und Krankheitsschwere**

Zur Angabe der Prävalenz, Inzidenz und Schweregradeinteilung wurden Routedatenanalysen, Berichte aus Beobachtungsstudien sowie publizierte Quellen herangezogen. Aufgrund der Unterschiede in der Methodik der einzelnen Erhebungen ist eine unmittelbare Vergleichbarkeit der Studien allerdings nicht gegeben. Es wird deshalb auf die Angabe eines studienübergreifenden Prävalenzwertes verzichtet. Da die durch Sanofi beauftragte Routedatenanalyse die aktuellste der verfügbaren Erhebungen zur atopischen Dermatitis in Deutschland darstellt und die Operationalisierung der Forschungsfrage einem pragmatischen Ansatz folgt, werden alle im Folgenden berechneten epidemiologischen Kennzahlen auf Basis der Routedatenanalyse abgeleitet und Unsicherheiten, wo sinnvoll und möglich, durch die Angabe von Konfidenzintervallen ergänzt.

Zur Angabe der Inzidenz steht zudem nur eine einzelne Quelle zur Verfügung, so dass Angaben zur Inzidenz mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden sind.

Weitere Unsicherheitsfaktoren, die sich im Zusammenhang mit den genannten Quellen zur Ableitung der Prävalenz, Inzidenz und der Schweregrade ergeben sind in Tabelle 3-5 dargestellt.



Tabelle 3-5: Unsicherheitsfaktoren relevanter Quellen zur Ableitung der Prävalenz, Inzidenz und Schweregrade

Quellen	Unsicherheitsfaktoren
Angaben aus Routinedatenanalysen anhand von Diagnosen nach ICD-10 (Radtke et al., 2017; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017b; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abrechnungsdaten (wurden nicht primär zur Analyse epidemiologischer Fragestellungen erhoben)</li> <li>• Aktualitätsgrad <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeitverzug von 2 Jahren (Prävalenz und Ableitung der Zielpopulation); (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a))</li> <li>○ Zeitverzug von 3 Jahren (Inzidenz; (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017b))</li> <li>○ Zeitverzug von 8 Jahren (Prävalenz; (Radtke et al., 2017))</li> </ul> </li> <li>• Verfügbarer Analysezeitraum</li> <li>• Operationalisierung der Forschungsfrage</li> <li>• Unsichere analyseübergreifende Vergleichbarkeit aufgrund abweichender Anzahl notwendiger Diagnosen nach ICD-10 pro Jahr</li> </ul>
Angaben aus Symptomatik-basierten Erhebungen (Schmitt, 2011; Langen et al., 2013; Langenbruch et al., 2014; Regeneron Pharmaceuticals Inc. et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Größe der Stichprobe (geringere Anzahl an ausgewerteten Patientendaten)</li> <li>• Grundsätzlich hohe analyseübergreifende Variabilität in der Methodik zur Berücksichtigung als erkrankt betrachteter Patienten</li> <li>• Möglicher Bias aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien (u.a. bezüglich des Alters)</li> <li>• Verwendung unterschiedlicher Symptomskalen</li> <li>• Kriterien für die Berücksichtigung als erkrankt betrachteter Patienten anhand von Symptomskalen nicht immer gleich oder nachvollziehbar</li> <li>• Keine in Deutschland allgemeingültige Definition für die Schweregradeinteilung anhand der Symptomatik vorhanden</li> </ul>
ICD-10: International Classification of Diseases	

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Im vorliegenden Dossier wird von einer derzeit stabilen Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland ausgegangen. Wie das Robert Koch-Institut in seiner Gesundheitsberichterstattung 2015 ausführt, ist der Anstieg der an atopischer Dermatitis erkrankten Patienten, der bis in die 1990er Jahre zu beobachten war, in den letzten 10 Jahren zum Stillstand gekommen (Robert Koch-Institut, 2015). Dieser Trend war sowohl für Erwachsene, als auch für Kinder zu beobachten (Langen et al., 2013; Schmitz et al., 2014; Robert Koch-Institut, 2015): Während die Häufigkeit der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen über die letzten Jahre weitgehend konstant geblieben ist, gibt es einer Erhebung zufolge bei Kindern und Jugendlichen womöglich sogar einen leichten Rückgang (Schmitz et al., 2014).

Geht man von einer konstanten Prävalenz bis zum Jahr 2020 aus, so sind mögliche Ursachen für eine Zu- oder Abnahme von Patienten mit atopischer Dermatitis vor allem in Veränderungen der Bevölkerungszahl zu suchen. Da bislang keine exakten Zahlen zur Gesamtbevölkerung ab dem Jahr 2016 vorliegen, wird der Berechnung der Prävalenzentwicklung eine Prognose des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungsentwicklung zugrunde gelegt (Statistisches Bundesamt, 2017). Tabelle 3-6 fasst die Prognosen des Statistischen Bundesamtes für die Jahre 2015–2020 sowie die sich daraus ergebenden Auswirkungen auf die Zahl der erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis in Deutschland zusammen. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung liegen keine Informationen vor, die eine sichere Prognose der Inzidenzentwicklung über das Jahr 2014 hinaus möglich machen würden. Wie oben beschrieben, wird aufgrund der konstanten Prävalenz für das vorliegende Dossier aber dennoch von einer derzeit gleichbleibenden Inzidenz ausgegangen. Da die Zahl an Patienten mit atopischer Dermatitis in Deutschland über die vergangenen Jahre gleich geblieben ist, sieht Sanofi ein Szenario mit weitgehend unveränderten Zahlen an Neuerkrankungen und Spontanremissionen als wahrscheinlich an. Für die Jahre bis 2020 ergeben sich somit die in Tabelle 3-6 dargestellten Prognosen zur Entwicklung der Zahl der Neudiagnosen der atopischen Dermatitis in Deutschland. Eine solche Extrapolation ist mit einer sehr großen Unsicherheit verbunden, stellt nach Ansicht von Sanofi aber die auf der derzeit vorliegenden Datenbasis bestmögliche Schätzung dar. Analog der Prognose zur Prävalenzentwicklung werden die Zahlen des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungsentwicklung als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Tabelle 3-6: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für Inzidenz und Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Bevölkerungsstärke Erwachsene (≥18 Jahre) <sup>a</sup>	68,6 Mio	68,8 Mio	69,0 Mio	69,1 Mio	69,1 Mio	69,0 Mio
Prävalenz <sup>b</sup>	1.241.660 -1.303.400	1.245.280 -1.307.200	1.248.900 -1.311.000	1.250.710 -1.312.900	1.250.710 -1.312.900	1.248.900 -1.311.000
Inzidenz <sup>c</sup>	194.138	194.704	195.270	195.553	195.553	195.270
a: Prognose der Bevölkerungsentwicklung durch das Statistische Bundesamt für die Altersstufen 18 - 100 Jahre unter Annahme einer fortgesetzt hohen Zuwanderung (Stand: August 2017) (Statistisches Bundesamt, 2017). Verfügbar unter: <a href="https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/">https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/</a> b: Unter Annahme einer unter Erwachsenen über die Jahre konstanten Prävalenz von 1,81-1,90% c: Unter Annahme einer unter Erwachsenen über die Jahre konstanten Inzidenz von 0,283%						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass

das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Dupilumab <sup>a</sup>	59.070 – 60.698 95% KIs: [54.235; 63.905] – [55.815; 65.584]	51.622 – 53.036 95% KIs: [47.395; 55.846] – [48.768; 57.303]
Dupilumab - Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf <sup>b</sup>	20.057 – 20.504 95% KI: [17.603; 22.511] – [18.032; 22.978]	17.517 – 17.906 95% KIs: [15.375; 19.658] – [15.748; 20.064]
a: Berücksichtigt werden die Therapieklassen III, IV und V b: Berücksichtigt werden die Therapieklassen IIIb, IIIc, IIIId, IVb, IVc, Vb, Vc sowie jeweils ein Anteil von 24% der Therapieklassen IIIa, IVa, Va GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>) ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Die deutsche Leitlinie empfiehlt den Einsatz von systemischen Interventionen nur für solche Patienten, für die durch topische Therapien keine ausreichende Linderung der Symptomatik erreicht werden kann (Werfel et al., 2016). Da dieses Kriterium nicht alleine anhand eines gegebenen Schweregrades beurteilt werden kann, bieten die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten allgemeinen Angaben zur Krankheitsschwere in Deutschland keine ausreichende Grundlage, die Zielpopulation für Dupilumab gezielt abzuleiten.

Für das vorliegende Dossier erfolgt die Ableitung der versorgungsrelevanten Zielpopulation daher anhand einer longitudinalen Auswertung von Krankenkassen-Routinedaten. Die Datenbasis bildet erneut die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Forschungsdatenbank der Firma Arvato. Der entsprechende GKV-Datensatz umfasst Daten von ca. 3 Mio. Versicherten, von denen insgesamt 1.306.637 Personen durchgängig beobachtbar sind (Basispopulation). Innerhalb dieser Patientenpopulation wird zunächst der Anteil ermittelt, welcher in den Jahren 2015 sowie 2011-2013 die Diagnose atopische Dermatitis erhalten hat. Aus diesen Patienten, werden wiederum nur solche berücksichtigt, die zusätzlich die Verordnung eines indikationstypischen Arzneimittels erhalten haben (ausgenommen Verordnungen, die ausschließlich auf topischen Magistralrezepturen beruhen). Zur Quantifizierung der Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, werden wie unten dargestellt, durch eine Verknüpfung von Diagnose- und Verordnungsmustern die Patientenanteile bestimmt, die innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 5 Jahren (2011-2015) bestimmte indikationstypische Therapien erhalten haben und gemäß Stufenschema für eine Therapie mit Dupilumab in Frage kommen. Ausgehend vom diesem Anteil wird eine Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung angestellt. Hierbei werden strukturelle Abweichungen zwischen der im GKV-Datensatz eingeschlossenen Patientenpopulation und der deutschen Gesamtbevölkerung durch Standardisierung nach den Einflussgrößen Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppen berücksichtigt. Neben der Population im Anwendungsgebiet von Dupilumab, wird zudem der Umfang einer Population bestimmt, welche aufgrund ihrer in der Vergangenheit erhaltenen Verordnungen als Population mit besonders hohem therapeutischem Bedarf angesehen werden muss. Im Folgenden wird die Zielpopulation für Dupilumab schrittweise hergeleitet und die zugrundeliegende Rationale begründet.

### **Beschreibung der in die Analyse eingeschlossenen Patientenpopulation**

#### ***Patienten mit gesicherter Diagnose***

Aufgrund der potentiell schweren Nebenwirkungen systemischer Therapien wie Ciclosporin oder systemischer Glukokortikosteroide, die zur Behandlung der atopischen Dermatitis eingesetzt werden, ist es unumgänglich, dass deren Verordnung eine möglichst verlässliche L20-Diagnose zugrunde liegt. Eine solche kann in der Regel nur durch Fach- oder Klinikärzte gestellt werden. Auch die Fachinformationen zu Ciclosporin und Dupilumab geben hierzu an, dass eine Therapie nur von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von atopischer Dermatitis eingeleitet werden soll (Novartis Pharma GmbH, 2015a; sanofi-aventis groupe, 2017). Zur Quantifizierung der Zielpopulation werden daher Patienten betrachtet, deren L20-Diagnose durch einen Fach- oder Klinikarzt gestellt wurde. Die Analyse umfasst Patienten, die innerhalb eines Zeitraumes von 2011-2015 über mindestens 3 Jahre beobachtbar waren. Berücksichtigt wurden Patienten mit mindestens einer ambulanten Facharzt- oder einer stationären L20-Diagnose im Jahr 2015. Da dem Datensatz nicht direkt zu entnehmen ist, durch welchen Facharzt eine L20-Diagnose erfolgt ist, wurde die Verknüpfung zwischen Arzt und Diagnosestellung so operationalisiert, dass sowohl eine Diagnose eines Dermatologen als auch die Diagnosestellung der atopischen Dermatitis im Jahr 2015 dokumentiert sein mussten. Zusätzlich mussten die Patienten in den vier Jahren davor mindestens zwei ambulante L20-Diagnosen (durch einen Arzt jedweder Fachrichtung)

oder eine stationäre L20-Diagnose erhalten haben (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a).

Der relevante Datensatz enthält insgesamt 1.306.637 GKV-Versicherte. Unter 1.083.006 erwachsenen Personen im Datensatz, wurden für **4.037** Patienten entsprechende Diagnosen nach den oben genannten Kriterien gestellt. Dies entspricht einem Anteil von **0,373%** [95% KI: [0,361%; 0,384%].

### ***Patienten mit rezeptpflichtiger Arzneimittel-Versorgung***

Aus der ermittelten Anzahl Patienten mit gesicherter Diagnosestellung nach den oben dargestellten Kriterien, erfolgte zur Ableitung der Zielpopulation in einem zweiten Schritt die Erhebung des Anteils an Patienten mit indikationstypischer Arzneimittelversorgung:

Unter den im Zuge der GKV-Routinedatenanalyse ausgewerteten Patienten erhielt innerhalb der Quartale 3 und 4 des Berichtsjahres 2015 ein bedeutender Anteil der Patienten keine rezeptpflichtige Arzneimittelverordnung zur Therapie der atopischen Dermatitis (TCS, TCI oder systemische Therapie, siehe Tabelle 3-8). Da die Erkrankung dieser Patienten in diesem Beobachtungszeitraum scheinbar auch ohne rezeptpflichtige Interventionen zu kontrollieren ist, kann davon ausgegangen werden, dass diese Patienten entweder an einer leichten Form der Erkrankung leiden und daher nicht für eine systemische Therapie in Betracht kommen, bzw. diese Patienten ausschließlich mit topischen Magistralrezepturen behandelt wurden.

Wie Patienten ohne rezeptpflichtige Verordnung, können auch Patienten, die neben topischen Magistralrezepturen keine weitere systemische Intervention erhalten, nicht als geeignet für eine systemische Therapie angesehen werden. Zur Ableitung der Zielpopulation von Dupilumab werden Patienten ohne rezeptpflichtige Intervention (nach Tabelle 3-8) oder mit ausschließlich topischer Magistralrezeptur-Verordnung, daher nicht berücksichtigt. Da Diagnosen und Verordnungen in GKV-Routinedaten nicht unmittelbar miteinander verknüpft sind, wurden nur solche Patienten in der Auswertung berücksichtigt, bei denen 2015 die Diagnosestellung und die Verordnung eines indikationstypischen Arzneimittels im gleichen Quartal erfolgten (siehe Tabelle 3-8).

Von 4.037 Erwachsenen mit entsprechender Diagnose erhielten 1.784 eine rezeptpflichtige Arzneimittel-Versorgung (nach Tabelle 3-8). Dies entspricht einem Anteil von 44,19% (95% KI: [42,65%; 45,74%]) an den Patienten mit L20-Diagnose.

Somit hat über die Hälfte der in der Routinedatenanalyse eingeschlossenen Patienten mit L20-Diagnose im 3. und 4. Quartal 2015 keine rezeptpflichtige Behandlung (siehe Tabelle 3-8) erhalten. Unter diesen befand sich mit einem Anteil von 71,16% (inkl. Minderjähriger) jedoch eine hohe Zahl an Patienten, welche mit topischen Magistralrezepturen behandelt wurden (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a). Diese Patienten bleiben demnach nicht unbehandelt, sondern erhielten lediglich keine Medikation der in Tabelle 3-8 genannten Therapeutika. Wie oben erwähnt ist für diese Patienten aber davon auszugehen, dass die Anwendung topischer Magistralrezepturen zur Kontrolle ihrer Symptomatik ausreichend ist. Diese Patienten liegen demnach nicht im Anwendungsgebiet für Dupilumab.

**Methodik**

Wie oben beschrieben, werden in die Auswertung nur Patienten eingeschlossen, die innerhalb des Beobachtungszeitraums eine gesicherte Diagnose gemäß den oben genannten Kriterien und eine für atopische Dermatitis relevante Verordnung erhalten haben. Da in Krankenkassen-Routinedaten Schweregrade der Erkrankung nicht dokumentiert sind, wurde der Schweregrad der atopischen Dermatitis anhand von patientenindividuellen Therapieschemata operationalisiert. Hierzu wurden die Patienten anhand eines definierten Algorithmus verschiedenen Verordnungsmustern zugeteilt (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a). Diese Verordnungsmuster wurden dann nach Wirkprinzip bzw. Wirkstärke in die folgenden drei Kategorien bzw. Subkategorien eingeteilt (siehe Tabelle 3-8):

- Schwach wirksame TCS
- Andere TCS sowie TCI (nach Wirkstärke 2a bis f, siehe Tabelle 3-8)
- Systemische Arzneimittel (systemische Glukokortikosteroide, Ciclosporin und Off-Label Produkte (Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil))

Die Grundgesamtheit der hier beschriebenen Auswertungen besteht analog der oben hergeleiteten Population aus erwachsenen Patienten mit L20-Diagnosen.

Tabelle 3-8: Einteilung der Arzneimittel zur Therapie der atopischen Dermatitis in Arzneimittel-Kategorien

Arzneimittel-Kategorie	Arzneimittel-Subkategorie	Arzneimittel <sup>a</sup>
<b>1</b>	1.a	Topische Glukokortikoide Klasse 1 (schwach wirksam)
<b>2</b>	2.a	Topische Glukokortikoide Klasse 2 (mittelstark wirksam)
	2.b	Topische Glukokortikoide Klasse 3 (stark wirksam)
	2.c	Topische Glukokortikoide Klasse 4 (sehr stark wirksam)
	2.d	Topische Glukokortikoide ohne Klasse
	2.e	Pimecrolimus (topisch)
	2.f	Tacrolimus (topisch)
<b>3</b>	3a	Systemische Glukokortikosteroide
	3b	Ciclosporin <sup>b</sup>
	3c	(Off-Label Produkte, z. B. Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil)
Quelle: (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a) a: gemäß ATC-Klassifikation b: Ciclosporin wird im Falle weiterer verabreichter Therapeutika zur Kategorisierung herangezogen ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisch		

Zur Betrachtung des Ist-Zustandes wurde nun jeweils die letzte Verordnung herangezogen und die Patienten entsprechend dieser letzten Verordnung und etwaiger Vor-Verordnung den Therapieklassen I bis V zugeordnet. Die Kriterien zur Einordnung in die einzelnen

Therapieklassen sind in Tabelle 3-9 im Detail dargestellt. Abbildung 6 zeigt zudem exemplarisch einige Therapieverläufe und die jeweils daraus resultierende Einordnung in die zugehörige Arzneimittel-Kategorie.

Tabelle 3-9: Algorithmus zur Einordnung patientenindividueller Therapieverläufe in Therapieklassen

Therapie- klasse	Zuordnungskriterien
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikament aus Kategorie 1 im letzten Verordnungszustand 2015<sup>a</sup></li> <li>• Keine systemische Medikation (Kategorie 3) davor</li> </ul>
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikament aus Kategorie 2 im letzten Verordnungszustand 2015<sup>a</sup></li> <li>• Keine Medikation stärker als Kategorie 2 davor verabreicht</li> </ul>
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikament aus Kategorie 3 im letzten Verordnungszustand 2015<sup>a</sup></li> <li>• Einteilung in Subklassen basiert auf der stärksten Medikation zum letzten Verordnungszustand</li> <li>• IIIa <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Medikament der Kategorie 3a im letzten Verordnungszustand</li> <li>○ Ausschließlich Medikamente der Kategorien 1, 2 und 3a davor verabreicht</li> </ul> </li> <li>• IIIb <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Medikament der Kategorie 3b im letzten Verordnungszustand</li> <li>○ Ausschließlich Medikamente der Kategorien 1, 2, 3a und 3b davor verabreicht</li> </ul> </li> <li>• IIIc <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Medikament der Kategorie 3c im letzten Verordnungszustand</li> <li>○ Ausschließlich Medikamente der Kategorien 1, 2, 3a und 3c davor verabreicht</li> </ul> </li> <li>• IIId <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Medikament der Kategorie 3b plus Medikamente der Kategorie 3c im letzten Verordnungszustand</li> <li>○ Medikamente der Kategorien 1, 2 und 3a können davor verabreicht worden sein</li> </ul> </li> </ul>

Therapie- klasse	Zuordnungskriterien
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVa               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Medikation der Kategorien 1 und 2 im letzten Verordnungszustand 2015<sup>a</sup></li> <li>○ Medikamente der Kategorie 3a davor verabreicht, aber letzte entsprechende Verordnung mindestens 180 Tage zurückliegend</li> <li>○ Keine Medikamente der Kategorie 3b oder 3c davor verabreicht</li> </ul> </li> <li>• IVb               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Medikation der Kategorien 1, 2 und 3a im letzten Verordnungszustand 2015<sup>a</sup></li> <li>○ Medikamente der Kategorie 3b davor verabreicht, aber letzte entsprechende Verordnung mindestens 180 Tage zurückliegend</li> </ul> </li> <li>• IVc               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Medikation der Kategorien 1, 2 und 3a im letzten Verordnungszustand 2015<sup>a</sup></li> <li>○ Medikamente der Kategorie 3c davor verabreicht, aber letzte entsprechende Verordnung mindestens 180 Tage zurückliegend</li> <li>○ Keine Medikamente der Kategorie 3b davor verabreicht</li> </ul> </li> </ul>
V	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Va               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Medikation der Kategorien 1 und 2 im letzten Verordnungszustand 2015<sup>a</sup></li> <li>○ Medikamente der Kategorie 3a davor verabreicht und letzte entsprechende Verordnung weniger als 180 Tage zurückliegend</li> <li>○ Keine Medikamente der Kategorie 3b oder 3c davor verabreicht</li> </ul> </li> <li>• Vb               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Medikation der Kategorien 1, 2 oder 3a im letzten Verordnungszustand 2015<sup>a</sup></li> <li>○ Medikamente der Kategorie 3b davor verabreicht und letzte entsprechende Verordnung weniger als 180 Tage zurückliegend</li> </ul> </li> <li>• Vc               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Medikation der Kategorien 1, 2 oder 3a im letzten Verordnungszustand 2015<sup>a</sup></li> <li>○ Medikamente der Kategorie 3c davor verabreicht und letzte entsprechende Verordnung weniger als 180 Tage zurückliegend</li> <li>○ Keine Medikamente der Kategorie 3b davor verabreicht</li> </ul> </li> </ul>
<p>Quelle: (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a)</p> <p>a: Umfasst 2 Quartale</p>	



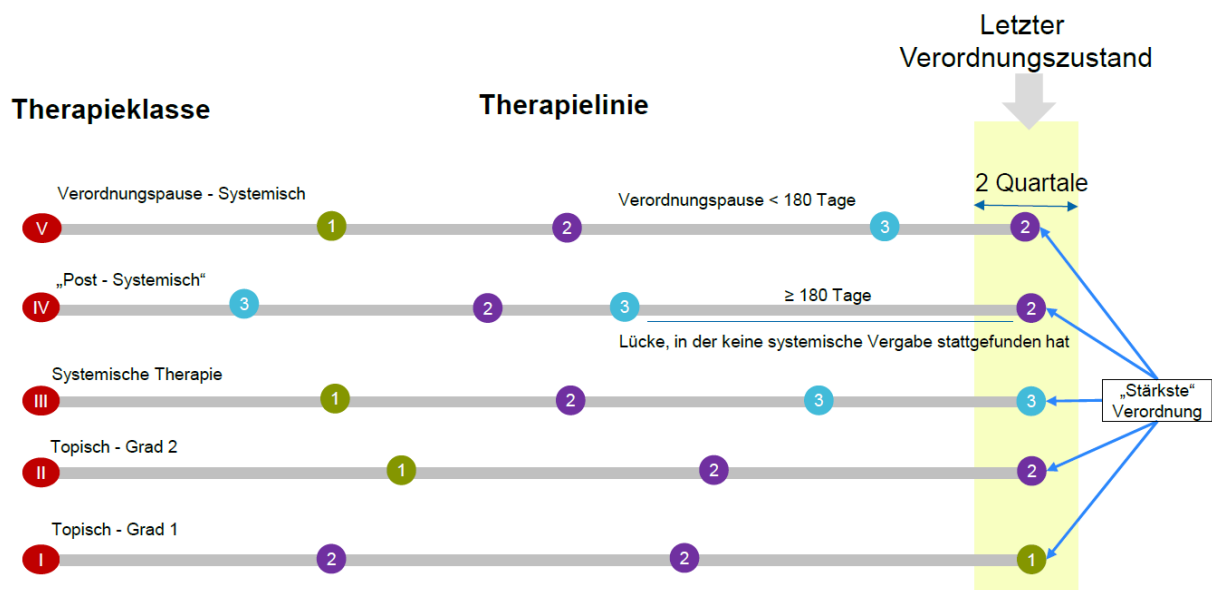


Abbildung 6: Exemplarische Darstellung longitudinaler Therapieverläufe und deren Zuordnung zu den fünf Therapieklassen (siehe Tabelle 3-9)

Zur weiteren Differenzierung der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Dupilumab wurden zudem Subklassen definiert, welche eine exaktere Einschätzung des therapeutischen Bedarfs dieser Patienten ermöglichen. Dies ist in Abbildung 7 exemplarisch dargestellt.

Patienten der Therapieklassen I und II haben innerhalb des Beobachtungszeitraums keine Verordnung von Systemika erhalten. Aufgrund dieser Tatsache kann davon ausgegangen werden, dass der Behandlungserfolg dieser Patienten mit topischen Dermatika zufriedenstellend ist. Diese Patienten kommen für eine systemische Therapie nicht in Frage und sind somit nicht Teil der Zielpopulation für Dupilumab. Patienten der Therapieklassen III, IV und V haben zum Erhebungszeitpunkt (3. und 4. Quartal 2015) oder davor ( $\geq$ / $<$  180 Tage) bereits eine systemische Therapie erhalten. Bei diesen Patienten muss davon ausgegangen werden, dass auch darüber hinaus eine Notwendigkeit für eine systemische Therapie bestehen könnte. Diese Patienten werden somit als Teil der Population im Anwendungsgebiet für Dupilumab gesehen.

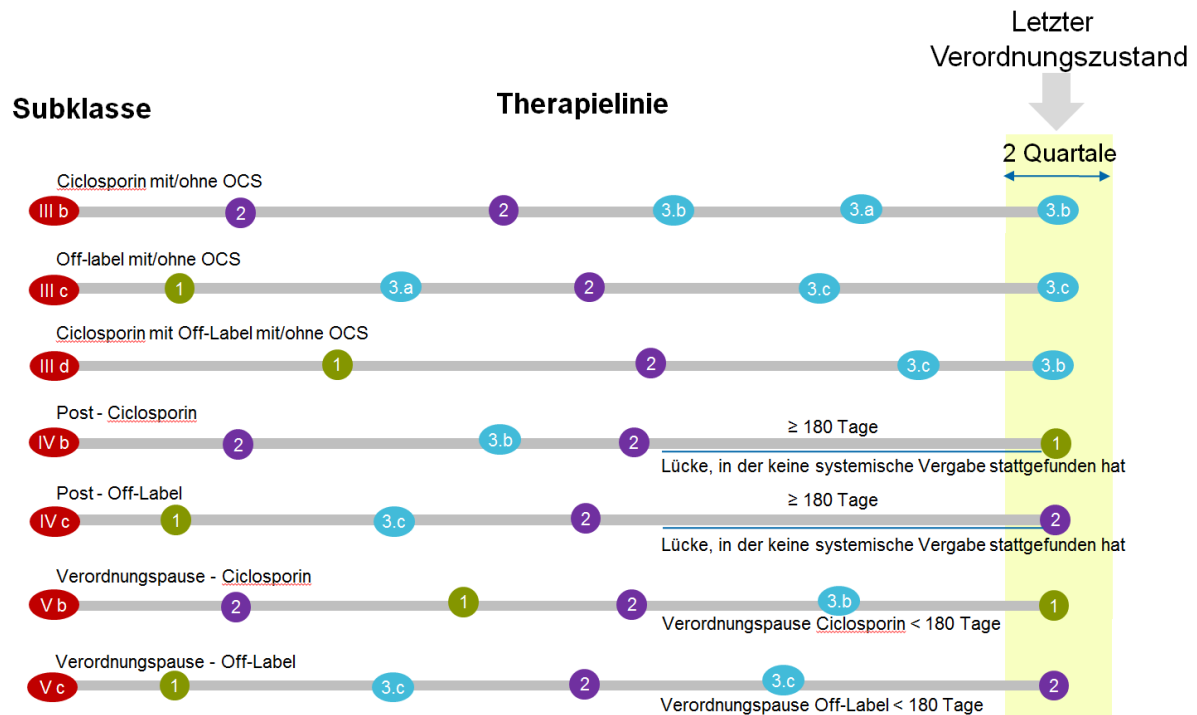


Abbildung 7: Exemplarische Darstellung longitudinaler Therapieverläufe der Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf und deren Zuordnung zu den Therapie-Subklassen  
OCS: Systemische Glukokortikosteroide

Abbildung 7 zeigt exemplarisch entsprechende Therapieverläufe für Patienten, die aktuell keine systemische Therapie erhalten, jedoch zu einem früheren Zeitraum mit Systemika behandelt wurden. Bei Patienten, die mehr als ein halbes Jahr Systemika-Pause aufweisen, kann man davon ausgehen, dass diese dauerhaft beendet wurden, z. B. aufgrund mangelnder Wirksamkeit, Intoleranz oder Kontraindikationen. Dies wird durch entsprechende Auswertungen der GKV-Routinedatenanalyse gestützt. Hier zeigt sich, dass 180 Tage nach letztmaliger Gabe von Ciclosporin, nur in wenigen Fällen eine weitere Verordnung von Ciclosporin erfolgt (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017c). Dies konnte in ähnlicher Form auch für andere Systemika festgestellt werden (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017c). Bei Patienten, bei denen das letzte verordnete Systemikum weniger als 180 Tage zurückliegt, kann nicht sicher von einem dauerhaften Absetzen ausgegangen werden; jedoch liegt bei beiden Kategorien ein offensichtlicher Bedarf an Systemika nahe, da aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils der verfügbaren Wirkstoffe, diese in der Regel nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risikoprofils eingesetzt werden.

### Darstellung der Patientenzahlen der jeweiligen Subkategorien und Ableitung der Zielpopulation bzw. der Patientengruppe mit besonders hohem medizinischem Bedarf

Patienten innerhalb der Therapieklassen I und II haben innerhalb des Beobachtungszeitraumes keine Verordnung von Systemika erhalten und werden daher nicht als innerhalb der zugelassenen Indikation gesehen. Für diese Patienten kann daher davon ausgegangen werden, dass die Anwendung topischer Dermatika für das Erzielen eines zufriedenstellenden

Behandlungserfolgs ausreichend ist. Gemäß der Leitlinie, kommt für diese Patienten eine systemische Therapie nicht in Frage (Werfel et al., 2016).

Patienten der Therapieklassen III, IV und V haben zum Erhebungszeitpunkt (3. und 4. Quartal 2015) oder zuvor (Therapiekategorie IV: mehr als 180 Tage zurückliegend, Therapiekategorie V: weniger als 180 Tage zurückliegend) bereits eine indikationstypische systemische Therapie erhalten. Da bei diesen Patienten davon ausgegangen werden muss, dass auch im Weiteren eine systemische Therapie notwendig werden könnte, werden diese Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab gesehen.

Tabelle 3-10 fasst die Verteilung auf die Therapieklassen sowie die sich daraus ergebende Hochrechnung auf die erwachsene Gesamtbevölkerung und GKV-Population in Deutschland zusammen.

Die Population im Anwendungsgebiet von Dupilumab schließt ausschließlich erwachsene Patienten ein. Im Zuge der Routinedatenanalyse wurden epidemiologische Daten zur atopischen Dermatitis hinsichtlich Diagnosestellung und entsprechender Arzneimittelversorgung in den Jahren 2011-2015 innerhalb eines Datensatzes von 1.306.637 durchgängig versicherten Patienten explizit für Erwachsene  $\geq 18$  Jahren abgeleitet. Zur standardisierten Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung werden Daten des Statistischen Bundesamtes herangezogen, welche in einer Auflösung vorliegen, die eine Hochrechnung auf die Erwachsenenbevölkerung auf Basis von Datensätzen für  $\geq 15$ -Jährige bzw.  $\geq 20$ -Jährige ermöglicht. Aus diesem Grund werden Hochrechnungen in Tabelle 3-10 sowohl auf Basis eines Cut-Offs zur Einstufung als Erwachsener bei 15 als auch bei 20 Jahren dargestellt. Über entsprechende Populationsgrößen wird eine Spanne gebildet, innerhalb derer sich die Population im Anwendungsgebiet von Dupilumab bewegt.

Um strukturelle Abweichungen zwischen der im GKV-Datensatz eingeschlossenen Patientenpopulation und der deutschen Gesamtbevölkerung Rechnung zu tragen, wurden die Hochrechnungen zum Umfang der den Therapieklassen entsprechenden Populationen in der erwachsenen Gesamtbevölkerung bzw. GKV-Population hinsichtlich der Einflussgrößen Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppen standardisiert.

Tabelle 3-10: Anteile der Therapieklassen und Ableitung der Zielpopulation für Dupilumab für die GKV-Population

Therapiekategorie	Anzahl Patienten <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup>	Cut-Off zur Einstufung als Erwachsene <sup>c</sup>	Hochrechnung Gesamtbevölkerung <sup>d</sup>	Hochrechnung GKV-Versicherte <sup>d</sup>
I	28 (1,57)	≥15 Jahre	2.162	1.893
		≥20 Jahre	2.042	1.788
II	836 (46,86)	≥15 Jahre	64.278	56.182
		≥20 Jahre	56.893	49.773
IIIa	370 (20,74)	≥15 Jahre	24.005 (24% ± 5.761)	20.971 (24% ± 5.033)
		≥20 Jahre	23.183 (24% ± 5.564)	20.258 (24% ± 4.862)
IIIb	32 (1,79)	≥15 Jahre <sup>g</sup>	2.137	1.842
		≥20 Jahre <sup>g</sup>	2.137	1.842
IIIc	24 (1,35)	≥15 Jahre	1.461	1.292
		≥20 Jahre	1.387	1.226
IIId	1 (0,06)	≥15 Jahre <sup>g</sup>	66	56
		≥20 Jahre <sup>g</sup>	66	56
IVa	363 (20,35)	≥15 Jahre	24.190 (24% ± 5.806)	21.143 (24% ± 5.074)
		≥20 Jahre	23.537 (24% ± 5.649)	20.576 (24% ± 4.938)
IVb	30 (1,68)	≥15 Jahre <sup>g</sup>	2.061	1.764
		≥20 Jahre <sup>g</sup>	2.061	1.764
IVc	25 (1,40)	≥15 Jahre <sup>g</sup>	1.646	1.472
		≥20 Jahre <sup>g</sup>	1.646	1.472
Va	68 (3,81)	≥15 Jahre	4.692 (24% ± 1.126)	4.109 (24% ± 986)
		≥20 Jahre	4.613 (24% ± 1.107)	4.041 (24% ± 970)
Vb	5 (0,28)	≥15 Jahre <sup>g</sup>	350	306
		≥20 Jahre <sup>g</sup>	350	306
Vc	2 (0,11)	≥15 Jahre <sup>g</sup>	90	81
		≥20 Jahre <sup>g</sup>	90	81
<b>Patienten mit einer gesicherten L20-Diagnose atopische Dermatitis und mit rezeptpflichtiger Verordnung</b>	-	≥15 Jahre	127.138	111.111
	-	≥20 Jahre	118.005	103.183
<b>Zielpopulation gesamt<sup>e</sup></b>	-	≥15 Jahre	60.698	53.036
		≥20 Jahre	59.070	51.622

Therapiekategorie	Anzahl Patienten <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup>	Cut-Off zur Einstufung als Erwachsene <sup>c</sup>	Hochrechnung Gesamtbevölkerung <sup>d</sup>	Hochrechnung GKV-Versicherte <sup>d</sup>
<b>Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf<sup>f</sup></b>	-	≥15 Jahre	20.504	17.906
		≥20 Jahre	20.057	17.517

a: Erwachsene ≥18 Jahre  
b: Anteil der Therapie-(Sub)Klasse an allen Verordnungen Erwachsener mit Diagnose und erfolgter AM-Verordnung  
c: Aufgrund der Granularität der für die Hochrechnungen herangezogenen Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in Deutschland, werden Hochrechnungen zur Zielpopulation für Dupilumab auf Basis von Datensätzen vorgenommen, welche Patienten ab einem Alter von ≥15 Jahren bzw. Patienten ≥20 Jahren als Erwachsene berücksichtigt.  
d: Berücksichtigt wurde eine Bundeslandgruppen- Alters- und Geschlechtsstandardisierung  
e: Umfasst Patienten der Therapieklassen III, IV und V  
f: Umfasst Patienten der Therapie-Subklassen IIIb, IIIc, IIId, IVb, IVc, Vb, Vc sowie jeweils 24% der Patienten der Therapie-Subklassen IIIa, IVa und Va  
g: In den Altersgruppen der 15-19 Jährigen wurden für die Therapieklassen IIIb, IIId, IVb, IVc, Vb und Vc keine Patienten in der Datenbank identifiziert  
AM: Arzneimittel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Die oben beschriebene Herleitung wurde auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt und schließt daher ausschließlich gesetzlich krankenversicherte Patienten ein. Da derzeit keine Hinweise dafür vorliegen, dass sich die epidemiologischen Eckdaten zwischen an atopischer Dermatitis erkrankten GKV-Versicherten und anderweitig Versicherten wesentlich unterscheiden, wird zur Angabe einer nicht auf GKV-Versicherte beschränkten Zielpopulation analog zur oben beschriebenen Herleitung verfahren.

Die Zielpopulation für Dupilumab setzt sich zusammen aus erwachsenen Patienten mit gesicherter L20-Diagnose, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Diese Population entspricht den oben dargestellten Therapieklassen III, IV und V. Daraus ergibt sich für die Population im Anwendungsgebiet von Dupilumab in der Gesamtbevölkerung eine Spanne von **59.070 – 60.698** Patienten sowie für die Population im Anwendungsgebiet von Dupilumab unter GKV-Versicherten von **51.622 – 53.036** Patienten.

### **Herleitung der Patientengruppe mit besonders hohem therapeutischem Bedarf**

Patienten der Therapieklassen III, IV und V stellen zusammengenommen die Zielpopulation dar, die gemäß Anwendungsgebiet mit Dupilumab behandelt werden kann.

Im Folgenden werden die Patientenpopulationen dargestellt, für die ein besonders hoher therapeutischer Bedarf angenommen werden muss:

Patienten der Therapieklassen IIIb, IIIc, IIId wurden zum Erhebungszeitpunkt (letzter Verordnungsstand) mit Off-Label Präparaten (IIIc) oder Ciclosporin (IIIb, IIId), welches sich nicht für eine längerfristige Therapie eignet, behandelt.

Die in den Subklassen IVb und IVc berücksichtigten Patienten werden als „post-systemische“ bzw. „post-Ciclosporin“-Population betrachtet, für die ebenfalls ein besonders hoher therapeutischer Bedarf gesehen wird. Für diese Patienten scheint die Verordnung von bisher verfügbaren Systemika nicht zu einem zufriedenstellenden Behandlungsergebnis geführt zu haben. Durch den typischen Krankheitsverlauf der atopischen Dermatitis mit Exazerbationen und Phasen weniger ausgeprägter Symptomatik wäre bei gutem Ansprechen und guter Verträglichkeit nach Auftreten einer erneuten Exazerbation andernfalls eine weitere Gabe von Ciclosporin bzw. sonstigen Systemika zu erwarten. Hinsichtlich der klinischen Parameter entspricht diese Population im Wesentlichen der in Modul 4 charakterisierten Population, welche in der CAFE-Studie (R668-AD-1424) eingeschlossen wurde.

Patienten der Therapiekategorie V haben vor, aber nicht zum letzten Verordnungsstand eine systemische Therapie erhalten. Letztere war hierbei jedoch weniger als 180 Tage zurückliegend. In dieser Therapiekategorie werden damit auch Patienten berücksichtigt, die aufgrund der zeitlichen Befristung von bisherigen systemischen Therapien oder aufgrund von schlechter Verträglichkeit einen Auslassversuch unternehmen.

Eine weitere Patientengruppe mit besonders hohem therapeutischem Bedarf sind Patienten, die aufgrund unzureichender Symptomkontrolle immer wieder mit systemischen Glukokortikosteroiden therapiert werden müssen (IIIa, IVa, Va). Systemische Glukokortikosteroide sollen -aufgrund starker Nebenwirkungen- nur in Ausnahmefällen bei Patienten mit atopischer Dermatitis eingesetzt werden und eine Einnahme sollte möglichst auf wenige Tage beschränkt bleiben bzw. maximal zwei oder drei Wochen erfolgen (IQWiG, 2017). Es gibt über diese allgemeinen Angaben hinaus keine kontrollierten Studien bzw. konsentierten Empfehlungen, wie häufig eine derartige kurzfristige Therapie bei Patienten mit atopischer Dermatitis aufgrund der potenziell schwerwiegenden und kumulativen Nebenwirkungen von systemischen Glukokortikosteroiden maximal durchgeführt werden sollte.

In der vorliegenden Routinedatenanalyse wurde daher die Verteilung der Patienten nach der Anzahl der Quartale mit Verschreibungen von systemischen Glukokortikosteroiden über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren untersucht (siehe Abbildung 8 für eine exemplarische Darstellung der Verschreibungen von systemischen Glukokortikosteroiden in Therapiekategorie IIIa).

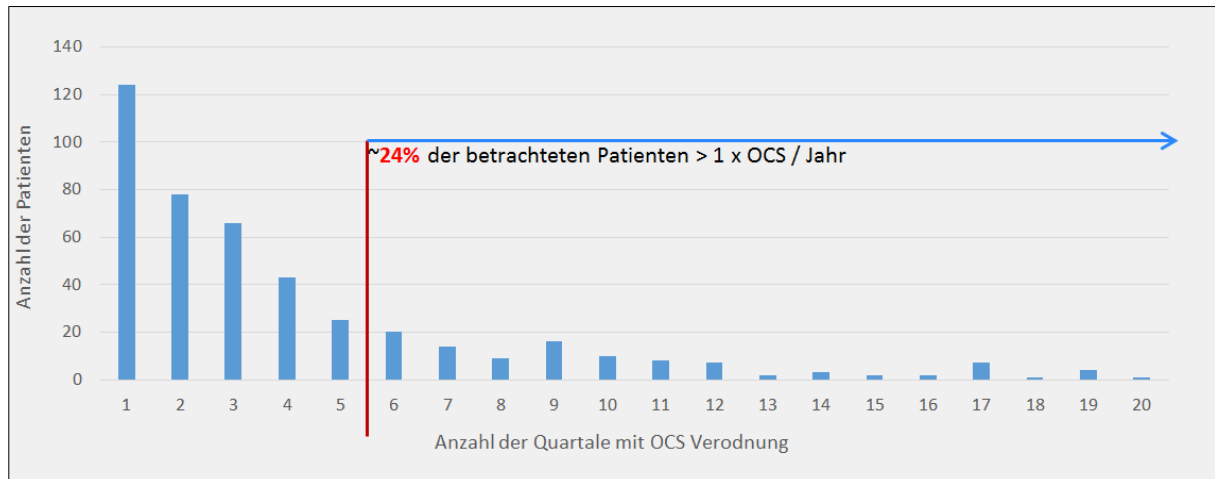


Abbildung 8: Verteilung der Patienten nach Häufigkeit der Quartale mit Verschreibungen von systemischen Glukokortikosteroiden über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (exemplarisch für Therapieklasse IIIa)

OCS: Systemische Glukokortikosteroide

Wirkstärke und Packungsgröße (Reichweite bzw. Dauer der Behandlung) der systemischen Glukokortikosteroide wurden dabei nicht berücksichtigt. Daher können Patienten, die beispielsweise in 5 Quartalen innerhalb von 5 Jahren Verschreibungen von systemischen Glukokortikosteroiden erhalten haben, diese im Durchschnitt ein Mal pro Jahr, theoretisch aber auch in kürzeren Zeitabständen oder aber über den gesamten Zeitraum ungleichmäßig verteilt erhalten haben.

Aktuelle Untersuchungen bei Patienten mit Asthma weisen darauf hin, dass jede Einnahme von systemischen Glukokortikosteroiden, unabhängig von Dauer und Dosis, zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen führt (Sullivan et al., 2017), so dass die tatsächliche Verteilung der Verschreibungen von systemischen Glukokortikosteroiden über den Beobachtungszeitraum als nachrangig angesehen werden kann. Als Basis für die folgenden Berechnungen wird daher eine gleichmäßige Verteilung der Quartale mit Verschreibungen von systemischen Glukokortikosteroiden über den Beobachtungszeitraum angenommen. Unberücksichtigt bleibt dabei die Möglichkeit, dass ein Teil der Verordnungen von systemischen Glukokortikosteroiden auch wegen anderer Komorbiditäten erfolgt sein kann.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Erkenntnisse zum kumulativen Nebenwirkungsrisiko, die einen möglichst restriktiven Einsatz von systemischen Glukokortikosteroiden implizieren und der Tatsache, dass der chronische Charakter der atopischen Dermatitis eine kontinuierliche medikamentöse Behandlung über Jahre, teilweise Jahrzehnte, erforderlich macht, werden als Patienten mit einem besonders hohen Bedarf für Dupilumab daher auch Patienten betrachtet, die durchschnittlich mehr als eine Verschreibung von systemischen Glukokortikosteroiden pro Jahr erhalten haben. Dies trifft auf 24% der Patienten der Therapie-Subklassen IIIa, IVa und Va zu (siehe Abbildung 8).

Durch Bilden einer Spanne über die Hochrechnungen auf die erwachsene Gesamtbevölkerung ausgehend von über 15- bzw. über 20-Jährigen ergibt sich somit eine Population von **20.057-20.504** Patienten mit besonders hohem therapeutischem Bedarf für eine Behandlung mit Dupilumab. Analog ergibt sich für erwachsene GKV-Versicherte mit besonders hohem therapeutischem Bedarf eine Population von **17.517-17.906** (siehe Tabelle 3-10).

Die in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 vorgenommenen Schritte zur Ableitung der Zielpopulation für Dupilumab werden in Tabelle 3-11 zusammengefasst.

Tabelle 3-11: Zusammenfassung der Herleitung der Zielpopulation für Dupilumab

<b>Population</b>	<b>Hochrechnung auf die dt. Bevölkerung</b>
Erwachsene Patienten mit einer gesicherter L20-Diagnose <sup>a</sup> atopische Dermatitis und mit rezeptpflichtiger Verordnung <sup>b</sup>	118.005-127.138 <sup>e</sup>
Erwachsene GKV-versicherte Patienten mit einer gesicherten L20-Diagnose <sup>a</sup> atopische Dermatitis und mit rezeptpflichtiger Verordnung <sup>b</sup>	103.183-111.111 <sup>e</sup>
Erwachsene Patienten mit einer gesicherten L20-Diagnose atopische Dermatitis und mit rezeptpflichtiger Verordnung, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen <sup>c</sup>	59.070 – 60.698 <sup>e</sup>
Erwachsene GKV-versicherte Patienten mit einer gesicherten L20-Diagnose atopische Dermatitis und mit rezeptpflichtiger Verordnung, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen <sup>c</sup>	51.622 – 53.036 <sup>e</sup>
Erwachsene Patienten mit einer gesicherten L20-Diagnose atopische Dermatitis und mit rezeptpflichtiger Verordnung und besonders hohem therapeutischen Bedarf, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen <sup>d</sup>	20.057 – 20.504 <sup>e</sup>
Erwachsene GKV-versicherte Patienten mit einer gesicherten L20-Diagnose atopische Dermatitis und mit rezeptpflichtiger Verordnung und besonders hohem therapeutischen Bedarf, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen <sup>d</sup>	17.517 – 17.906 <sup>e</sup>
a: Umfasst L20 (atopisches (endogenes) Ekzem), L20.0 (Prurigo Besnier), L20.8 (sonstiges atopisches (endogenes) Ekzem) und L20.9 (atopisches (endogenes) Ekzem) b: Notwendig zur Berücksichtigung war die Verordnung eines indikationstypischen Arzneimittels (siehe Tabelle 3-8) im Zeitraum der Diagnosestellung c: Umfasst Patienten der Therapieklassen III, IV und V d: Umfasst Patienten der Therapie-Subklassen IIIb, IIIc, III d, IVb, IVc, Vb und Vc sowie jeweils 24% der Patienten der Therapieklassen IIIa, IVa, Va e: Berücksichtigt wurde eine Bundeslandgruppen- Alters- und Geschlechtsstandardisierung. Die Spanne bildet sich durch Einbeziehen der Hochrechnungen auf die deutsche Bevölkerung der über 15- bzw. über 20-Jährigen.	
dt. : Deutsche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

### **Vollständigkeit der durch die Routinedatenanalyse identifizierten Patienten**

Zur Ableitung der versorgungsrelevanten Zielpopulation für Dupilumab werden Patienten der Therapieklassen III, IV und V herangezogen. Durch den relativ langen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren ist davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums keine systemische Therapie erhalten haben, aber dennoch für eine systemische Therapie in Frage kommt, vernachlässigbar gering ist:



- Der lange Beobachtungszeitraum deckt die im Rahmen der atopischen Dermatitis auftretenden Wechsel zwischen Exazerbationen und Phasen zwischenzeitlicher Besserung der Symptomatik ab. Phasen weniger ausgeprägter Symptomatik, die mit einem Absetzen systemischer Therapien verbunden sind, sind bei stark betroffenen Patienten üblicherweise nicht über einen Zeitraum von 5 Jahren oder länger zu erwarten.
- Ein möglicher Grund, trotz unkontrollierter Symptomatik keine systemische Therapie erhalten zu haben, besteht in einer Unverträglichkeit gegenüber den derzeit zu Verfügung stehenden Systemika. Das große Spektrum der hier berücksichtigten systemischen Therapien (inkl. Off-Label-Interventionen) macht eine Unverträglichkeit gegen alle diese Wirkstoffe allerdings unwahrscheinlich. Zudem zeigt sich eine Unverträglichkeit oft erst nach dem ersten Einsatz, bzw. der ersten Verordnung eines Wirkstoffes. In diesen Fällen wäre eine systemische Verordnung durch die GKV-Routinedatenanalyse beobachtet worden.
- Durch Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln ergeben sich weitere Einschränkungen in den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Für Ciclosporin sind hier vor allem eine Niereninsuffizienz und eine unkontrollierte Hypertonie zu nennen. Bezüglich der Wechselwirkungen führt die Fachinformation vor allem Induktoren und Hemmstoffe des CYP3A4 an (Novartis Pharma GmbH, 2015a). Durch das breite Spektrum der hier berücksichtigten systemischen Therapien ist jedoch davon auszugehen, dass es durch den hohen Leidensdruck innerhalb des Beobachtungszeitraumes in vielen Fällen mindestens zu einem Versuch einer Therapie mit einem der in der Routinedatenanalyse berücksichtigten systemischen Arzneimittel gekommen ist.

### **Unsicherheiten in der Ableitung der Zielpopulation für Dupilumab**

Wie zur Herleitung der allgemeinen Prävalenz, ergeben sich Unsicherheiten bzw. Limitationen in der Ableitung der Zielpopulation von Dupilumab aus der Tatsache, dass keine Zahlen aus den Jahren nach 2015 vorliegen.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus einer hohen Zuwanderung, welche in den Zahlen des Statistischen Bundesamtes für 2015 noch nicht umfassend berücksichtigt wird. Unklar ist zudem, ob und wie die Prävalenz bzw. Inzidenz der atopischen Dermatitis unter Zuwanderern abweicht.

Eine geringe Unterschätzung kann sich zudem aus der Einschränkung auf Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, wie sie im Zuge der Dossiererstellung vorgenommen wurde, ergeben: Trotz des langen Beobachtungszeitraums, kann nicht vollends ausgeschlossen werden, dass sich für eine geringe Zahl Patienten nach 5 Jahren einer zufriedenstellenden Kontrolle der Erkrankung ohne Systemika, die Notwendigkeit ergibt, eine systemische Therapie zu erhalten.

Unsicherheiten ergeben sich naturgemäß durch die Einschränkung auf eine bestimmte Diagnosegruppe nach ICD-10. Fehldiagnosen, im Zuge derer eine atopische Dermatitis nicht als solche erkannt wird, sind dabei ebenso wenig auszuschließen, wie eine fälschlicherweise als L20 diagnostizierte andere Dermatose.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dupilumab	Patienten, die für eine systemische Therapie mit Dupilumab in Betracht kommen	erheblich	51.622 - 53.036
Dupilumab	Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf <sup>a</sup>	erheblich	17.517 – 17.906
a: Berücksichtigt werden die Therapieklassen IIIb, IIIc, IIIId, IVb, IVc, Vb, Vc sowie jeweils 24% der Patienten der Therapieklassen IIIa, IVa, Va GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientenpopulation, für die auf Basis der in Modul 4 dargestellten Evidenz ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht in vollem Umfang der in Abschnitt 3.2.4 abgeleiteten Zielpopulation für die Anwendung von Dupilumab (siehe Tabelle 3-7 und Tabelle 3-11). Die Herleitung dieser Patientenpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern

*erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis in Deutschland sowie zur Ableitung der Zielpopulation von Dupilumab wurde eine GKV-Routinedatenanalyse herangezogen (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017a). Diese wurde von Sanofi Deutschland in Auftrag gegeben und durch Arvato health analytics durchgeführt. Zudem wurden weitere durch den Sanofi Mutterkonzern bzw. den Entwicklungspartner Regeneron durchgeführte epidemiologische Erhebungen mit Angaben zu Prävalenz und Schweregraden verwendet (Regeneron Pharmaceuticals Inc. et al., 2016).

Weitere Quellen stammen aus öffentlich zugänglichen Literaturdatenbanken (Schmitt, 2011; Langen et al., 2013; Langenbruch et al., 2014).

Am 10. März 2017 wurde außerdem eine orientierende Literaturrecherche bei Pubmed durchgeführt (search details: ("dermatitis, atopic"[MeSH Terms] OR ("dermatitis"[All Fields] AND "atopic"[All Fields]) OR "atopic dermatitis"[All Fields] OR ("atopic"[All Fields] AND "dermatitis"[All Fields])) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields]) AND ("germany"[MeSH Terms] OR "germany"[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms])). Die Auswahl der Publikationen erfolgte auf Basis des Abstracts, wobei eine zusätzliche Quelle als relevant eingestuft wurde (Radtke et al., 2017).

Weitere Literatur zur Beschreibung der Erkrankung, des therapeutischen Bedarfs oder der Epidemiologie wurde anhand allgemeiner Suchmaschinen-basierter Recherchen identifiziert.

Angaben zur Bevölkerungsstärke Deutschlands ab dem Jahr 2015 wurden Statistiken des Statistischen Bundesamtes entnommen.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Akdis, C. A., Akdis, M., Bieber, T., et al. 2006. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 118, 152-69.
- [2] Akhavan, A. & Rudikoff, D. 2008. Atopic dermatitis: systemic immunosuppressive therapy. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 27, 151-5.
- [3] Arkwright, P. D., Motala, C., Subramanian, H., et al. 2013. Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 1, 142-51.
- [4] Augustin, M., Herberger, K., Hintzen, S., et al. 2011. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *The British journal of dermatology*, 165, 865-73.
- [5] Baker, B. S. 2006. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clinical and experimental immunology*, 144, 1-9.
- [6] Beikert, F. C., Langenbruch, A. K., Radtke, M. A., et al. 2014. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Archives of dermatological research*, 306, 279-86.
- [7] Blauvelt, A., de Bruin-Weller, M., Gooderham, M., et al. 2017. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 389, 2287-2303.
- [8] Chalmers, J. R., Simpson, E., Apfelbacher, C. J., et al. 2016. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). *The British journal of dermatology*, 175, 69-79.
- [9] Charman, C. R., Venn, A. J. & Williams, H. C. 2004. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Archives of dermatology*, 140, 1513-9.
- [10] Chopra, R., Vakharia, P. P., Sacotte, R., et al. 2017. Severity strata for EASI, mEASI, oSCORAD, SCORAD, ADSI and BSA in adolescents and adults with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*.
- [11] Chrostowska-Plak, D., Reich, A. & Szepietowski, J. C. 2013. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 27, e239-42.
- [12] Dalgard, F. J., Gieler, U., Tomas-Aragones, L., et al. 2015. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological outpatients in 13 European countries. *The Journal of investigative dermatology*, 135, 984-91.
- [13] Eckert, L., Gupta, S., Amand, C., et al. 2016. Poster: 2814: Comparison of atopic dermatitis with psoriasis on patient self-reported quality of life and productivity loss: analysis of the National Health and Wellness Survey 2016.

- [14] Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Chamlin, S. L., et al. 2014. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 338-51.
- [15] EMA. 2017. EPAR Dupixent - Product Information. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004390/WC500236507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004390/WC500236507.pdf) [Aufgerufen am 24.10.2017].
- [16] ETFAD 1993. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*, 186, 23-31.
- [17] Finlay, A. Y. & Khan, G. K. 1994. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*, 19, 210-6.
- [18] Futamura, M., Leshem, Y. A., Thomas, K. S., et al. 2016. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74, 288-94.
- [19] Gandhi, N. A., Bennett, B. L., Graham, N. M., et al. 2016. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature reviews. Drug discovery*, 15, 35-50.
- [20] Gittler, J. K., Shemer, A., Suarez-Farinas, M., et al. 2012. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 130, 1344-54.
- [21] Granlund, H., Erkkö, P., Sinisalo, M., et al. 1995. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *The British journal of dermatology*, 132, 106-12.
- [22] Gutowska-Owsiak, D., Schaupp, A. L., Salimi, M., et al. 2011. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *The British journal of dermatology*, 165, 492-8.
- [23] Guttman-Yassky, E., Nograles, K. E. & Krueger, J. G. 2011a. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127, 1110-8.
- [24] Guttman-Yassky, E., Nograles, K. E. & Krueger, J. G. 2011b. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127, 1420-32.
- [25] Hamilton, J. D., Suarez-Farinas, M., Dhingra, N., et al. 2014. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 134, 1293-300.
- [26] Hamilton, J. D., Ungar, B. & Guttman-Yassky, E. 2015. Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*, 7, 1043-58.
- [27] Hanifin, J. M. & Rajka, G. 1980. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica*, 60, 44-47.
- [28] Hanifin, J. M., Thurston, M., Omoto, M., et al. 2001. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Experimental dermatology*, 10, 11-8.
- [29] Herzinger, T., Berneburg, M., Ghoreschi, K., et al. 2016. S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 14, e1-e25.
- [30] Hoare, C., Li Wan Po, A. & Williams, H. 2000. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health technology assessment*, 4, 1-191.

- [31] Howell, M. D., Kim, B. E., Gao, P., et al. 2007. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 120, 150-5.
- [32] IQWiG. 2015. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Apremilast , IQWiG-Bericht 302 Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-793/2015-05-13\\_Apremilast\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-793/2015-05-13_Apremilast_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
- [33] IQWiG. 2016a. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt) , IQWiG-Bericht 405 Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1425/2016-06-29\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1425/2016-06-29_Ticagrelor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
- [34] IQWiG. 2016b. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) , IQWiG-Bericht 374 Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1274/2016-03-10\\_A15-53\\_Secukinumab\\_nAWG\\_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1274/2016-03-10_A15-53_Secukinumab_nAWG_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf).
- [35] IQWiG. 2016c. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Brivaracetam , IQWiG-Bericht 391 Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1364/2016-05-12\\_A16-08\\_Brivaracetam\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1364/2016-05-12_A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
- [36] IQWiG. 2017. Gesundheitsinformation.de - Neurodermitis, Lichttherapie und Medikamente zum Einnehmen Verfügbar: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-und-medikamente-zum-einnehmen.2257.de.html?part=behandlung-ge>.
- [37] Kaesler, S., Volz, T., Skabytska, Y., et al. 2014. Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 134, 92-9.
- [38] Langan, S. M., Thomas, K. S. & Williams, H. C. 2006. What is meant by a "flare" in atopic dermatitis? A systematic review and proposal. *Archives of dermatology*, 142, 1190-6.
- [39] Langen, U., Schmitz, R. & Steppuhn, H. 2013. [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 56, 698-706.
- [40] Langenbruch, A., Radtke, M., Franzke, N., et al. 2014. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 28, 719-26.
- [41] LEO Pharma A/S 2016. Fachinformation Protopic® 0,1% Salbe, Stand: Juni 2016.
- [42] Leshem, Y. A., Hajar, T., Hanifin, J. M., et al. 2015. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *The British journal of dermatology*, 172, 1353-7.
- [43] Leung, D. Y. & Guttman-Yassky, E. 2014. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 134, 769-79.
- [44] MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2015. Fachinformation Elidel® 10 mg/g Creme, Stand: Juni 2015.
- [45] Meduri, N. B., Vandergriff, T., Rasmussen, H., et al. 2007. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 23, 106-12.
- [46] Nithya, S., Radhika, T. & Jeddy, N. 2015. Loricrin - an overview. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 19, 64-8.

- [47] Noda, S., Krueger, J. G. & Guttman-Yassky, E. 2015. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 135, 324-36.
- [48] Novartis Pharma GmbH 2015a. Fachinformation Sandimmun® Weichkapseln Stand: September 2015.
- [49] Novartis Pharma GmbH 2015b. Fachinformation Sandimmun® Optoral Weichkapseln. Stand: Juli 2015.
- [50] Pietzsch, J. & Hoppmann, S. 2009. Human S100A12: a novel key player in inflammation? *Amino acids*, 36, 381-9.
- [51] Radtke, M. A., Schafer, I., Glaeske, G., et al. 2017. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 31, 151-157.
- [52] Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2016. Subject Case Report Forms - For eCRF - Unique Forms (CHRONOS Study).
- [53] Regeneron Pharmaceuticals Inc., Sanofi U.S. Inc. & Sanofi Global Inc. 2016. EPI AWARE Epidemiology of Adults Patients With Atopic Dermatitis, Study in the general population - Study report.
- [54] Rehal, B. & Armstrong, A. W. 2011. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PloS one*, 6, e17520.
- [55] Ring, J., Alomar, A., Bieber, T., et al. 2012a. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 26, 1045-60.
- [56] Ring, J., Alomar, A., Bieber, T., et al. 2012b. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 26, 1176-93.
- [57] Robert Koch-Institut 2015. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Kapitel 2.7, Gemeinsam getragen von RKI und Destatis - Gesundheit in Deutschland.
- [58] Roekevisch, E., Spuls, P. I., Kuester, D., et al. 2014. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133, 429-38.
- [59] Sanchez-Perez, J., Dauden-Tello, E., Mora, A. M., et al. 2013. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSEDA study. *Actas dermo-sifiliograficas*, 104, 44-52.
- [60] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017a. Ergebnisse der Kassendatenanalyse zur Epidemiologie der Atopischen Dermatitis in Deutschland, Juni 2017.
- [61] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017b. Ergebnisse der Kassendatenanalyse zur Epidemiologie der Atopischen Dermatitis in Deutschland, Mai 2017.
- [62] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017c. Ergebnisse der Kassendatenanalyse zur Epidemiologie der Atopischen Dermatitis in Deutschland - Verordnungspause Systemika.
- [63] sanofi-aventis groupe 2017. Fachinformation Dupixent® Stand: September 2017.
- [64] Schmitt, J., Langan, S., Williams, H. C., et al. 2007. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 120, 1389-98.
- [65] Schmitt, J., Romanos, M., Pfennig, A., et al. 2009. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *The British journal of dermatology*, 161, 878-83.

- [66] Schmitt, J. 2011. [Health services research the example of atopic dermatitis]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 62, 178-88.
- [67] Schmitt, J., Spuls, P. I., Thomas, K. S., et al. 2014. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 134, 800-7.
- [68] Schmitz, R., Thamm, M., Ellert, U., et al. 2014. [Prevalence of common allergies in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 57, 771-8.
- [69] Schneider, L., Tilles, S., Lio, P., et al. 2013. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 131, 295-9 e1-27.
- [70] Sidbury, R., Davis, D. M., Cohen, D. E., et al. 2014a. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71, 327-49.
- [71] Sidbury, R., Tom, W. L., Bergman, J. N., et al. 2014b. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71, 1218-33.
- [72] Silverberg, J. I., Nelson, D. B. & Yosipovitch, G. 2016. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *The Journal of dermatological treatment*, 27, 568-576.
- [73] Simpson, E. L., Bieber, T., Eckert, L., et al. 2016. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74, 491-8.
- [74] Stalder, J. F., Barbarot, S., Wollenberg, A., et al. 2011. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy*, 66, 1114-21.
- [75] Statistisches Bundesamt. 2017. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Bevölkerungspyramide Verfügbar: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> [Aufgerufen am 17.05.2017].
- [76] Suarez-Farinas, M., Tintle, S. J., Shemer, A., et al. 2011. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127, 954-64 e1-4.
- [77] Suarez-Farinas, M., Dhingra, N., Gittler, J., et al. 2013. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 132, 361-70.
- [78] Sullivan, P. W., Ghushchyan, V. H., Globe, G., et al. 2017. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*.
- [79] Szegedi, K., Kremer, A. E., Kezic, S., et al. 2012. Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin. *Experimental dermatology*, 21, 431-6.
- [80] Takaki, H. & Ishii, Y. 2013. Sense of coherence, depression, and anger among adults with atopic dermatitis. *Psychology, health & medicine*, 18, 725-34.



- [81] Toft SJ, G. M., Cherill R et al. 1998. Eczema area and severity index (EASI): a new tool to evaluate atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 11, Supplement 2, S197.
- [82] Torrelo, A., Ortiz, J., Alomar, A., et al. 2012. Atopic dermatitis: impact on quality of life and patients' attitudes toward its management. *European journal of dermatology : EJD*, 22, 97-105.
- [83] Walling, H. W. & Swick, B. L. 2010. Update on the management of chronic eczema: new approaches and emerging treatment options. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 3, 99-117.
- [84] Wang, A. X. & Xu Landen, N. 2015. New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis. *IUBMB life*, 67, 601-10.
- [85] Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., et al. 2016. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 14, e1-75.
- [86] Whiteley, J., Emir, B., Seitzman, R., et al. 2016. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Current medical research and opinion*, 32, 1645-1651.
- [87] Williams, H. C., Burney, P. G., Pembroke, A. C., et al. 1994. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *The British journal of dermatology*, 131, 406-16.
- [88] Wills-Karp, M. & Finkelman, F. D. 2008. Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Science signaling*, 1, pe55.
- [89] Wollenberg, A., Oranje, A., Deleuran, M., et al. 2016. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 30, 729-47.
- [90] Yu, S. H., Attarian, H., Zee, P., et al. 2016. Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. 27, 50-8.
- [91] Zuberbier, T., Orlow, S. J., Paller, A. S., et al. 2006. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 118, 226-32.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Alle zwei Wochen, subkutan	26	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
TCS Klasse 2 (Triamcinolon)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Zweimal täglich, topisch	730	365
TCS Klasse 3 (Mometason)		Einmal täglich, topisch	365	365
TCS Klasse 4 (Clobetasol)		Einmal täglich, topisch	365	365
Tacrolimus (topisch)		Einmal täglich, topisch	365	365
Systemische Glukokortikosteroide (Prednisolon)		Einmal täglich, oral	365	365
Ciclosporin		Zweimal täglich, oral	730	365
UV-Therapie		Drei- bis sechsmal wöchentlich (Schmalband-UVB)	156-312	365
	Zwei- bis viermal wöchentlich (PUVA)	104-208	365	
<b>Häufig eingesetzte Off-Label-Therapien</b>				
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Einmal täglich, oral	365	365
Methotrexat		Einmal wöchentlich, oral	52	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Mycophenolatmofetil		Zweimal täglich, oral	730	365
a: Die Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen stimmt mit der Zielpopulation überein. PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung, TCS: Topische Glukokortikosteroide, UV: ultraviolett				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Wenn als Komponente der ZVT eine Substanzklasse genannt ist, wurde exemplarisch ein allgemein gebräuchlicher Wirkstoff aus dieser Klasse ausgewählt und dargestellt. Die Auswahl des Wirkstoffes erfolgte in diesen Fällen anhand der Verordnungstärke (Günther und Fricke, 2016; Schwabe, 2016). Ausgenommen davon waren Wirkstoffe, bei welchen keine übereinstimmende Einordnung in Substanzklasse (anhand des ATC-Index (WIdO, 2017)) bzw. Festbetragsgruppe (<https://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2017/september/09-01/festbetrage-20170901.pdf>) vorlag. Zusätzlich zur ZVT wurden ergänzend auch die Kosten für die gebräuchlichsten von der deutschen Leitlinie (Werfel et al., 2016) empfohlenen Off-Label-Therapien (Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolatmofetil) berechnet.

Dupilumab wird alle zwei Wochen subkutan injiziert (sanofi-aventis groupe, 2017). Triamcinolon und Tacrolimus werden gemäß Fachinformation zweimal täglich dünn auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen (GALENpharma GmbH, 2015a; LEO Pharma A/S, 2016). Zu Tacrolimus gibt es jedoch einen Therapiehinweis des G-BA, der vorsieht, dass die Behandlungshäufigkeit nach drei Wochen auf einmal täglich reduziert wird (G-BA, 2016a). Daher wird bei der Berechnung der Kosten für Tacrolimus als Dauertherapie eine einmal tägliche Anwendung zugrunde gelegt. Mometason und Clobetasol werden einmal täglich dünn auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen (GALENpharma GmbH, 2015b; Dermapharm AG, 2016). Prednisolon wird einmal täglich frühmorgens, Ciclosporin in zwei getrennten Einzeldosen gleichmäßig über den Tag verteilt eingenommen (Novartis Pharma GmbH, 2015; acis Arzneimittel GmbH, 2017). Azathioprin wird einmal täglich, Methotrexat einmal wöchentlich und Mycophenolatmofetil zweimal täglich oral eingenommen (Heumann Pharma, 2016; TEVA B. V., 2016; Pfizer Pharma, 2017).

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) empfiehlt in ihrer Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie (Herzinger et al., 2016) für die Behandlung der atopischen Dermatitis insbesondere die Schmalband-UVB-Behandlung und die UVA-Behandlung nach Photosensibilisierung mit einem Psoralenderivat (Psoralen-UVA-

Behandlung (PUVA)). Auch das IQWiG empfiehlt diese beiden Therapien in seinen Gesundheitsinformationen (IQWiG, 2017). Da die Balneo-PUVA von der Erstattung durch die GKV ausgeschlossen ist (G-BA, 2016b), werden nur die orale PUVA und die Schmalband-UVB-Behandlung dargestellt. Die Leitlinie empfiehlt 3-6 UVB-Behandlungen bzw. 2-4 PUVA-Behandlungen pro Woche (Herzinger et al., 2016).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Dupilumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Alle zwei Wochen, subkutan	26
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
TCS Klasse 2 (Triamcinolon)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Zweimal täglich, topisch	365
TCS Klasse 3 (Mometason)		Einmal täglich, topisch	365
TCS Klasse 4 (Clobetasol)		Einmal täglich, topisch	365
Tacrolimus (topisch)		Einmal täglich, topisch	365
Systemische Glukokortikosteroide (Prednisolon)		Einmal täglich, oral	365
Ciclosporin		Zweimal täglich, oral	365
UV-Therapie		Drei- bis sechsmal wöchentlich (Schmalband-UVB) Zwei- bis viermal wöchentlich (PUVA)	156-312 104-208
<b>Häufig eingesetzte Off-Label-Therapien</b>			
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Einmal täglich, oral	365
Methotrexat		Einmal wöchentlich, oral	52
Mycophenolatmofetil		Zweimal täglich, oral	365
PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung, TCS: Topische Glukokortikosteroide, UV: ultraviolett			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	26	300 mg (1 Fertigspritze)	7.800 mg (26 Fertigspritzen)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
TCS Klasse 2 (Triamcinolon)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	365	10,3 g Salbe, entsprechend 10,3 mg Triamcinolonacetonid	7.519 g Salbe, entsprechend 7.519 mg Triamcinolonacetonid <sup>a</sup>
TCS Klasse 3 (Mometason)		365	10,3 g Salbe, entsprechend 10,3 mg Mometasonfuroat	3.759,5 g Salbe, entsprechend 3.759,5 mg Mometasonfuroat <sup>a</sup>
TCS Klasse 4 (Clobetasol)		365	10,3 g Salbe, entsprechend 5,15 mg Clobetasolpropionat	3.759,5 g Salbe, entsprechend 1.879,75 mg Clobetasolpropionat <sup>a</sup>
Tacrolimus (topisch)		365	10,3 g Salbe, entsprechend 10,3 mg Tacrolimus	3.759,5 g Salbe, entsprechend 3.759,5 mg Tacrolimus
Systemische Glukokortikosteroide (Prednisolon)		365	40-100 mg	1.460-3.650 DDD 14,6-36,5 g (DDD=10 mg)
Ciclosporin		365	95-190 mg	277,4-554,8 DDD: 69,35-138,7 g (DDD=0,25 g)



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
UV-Therapie		156-312 (Schmalband-UVB) 104-208 (PUVA)	1 Bestrahlung  1 Bestrahlung 50 mg Methoxsalen	156-312 Bestrahlungen  104-208 Bestrahlungen 520-1.040 DDD: 5,2-10,4 g Methoxsalen (DDD=10 mg)
<b>Häufig eingesetzte Off-Label-Therapien</b>				
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	365	75-225 mg	182,5-547,5 DDD: 27,375-82,125 g (DDD=0,15 g)
Methotrexat		52	7,5-25 mg	156-520 DDD: 390-1.300 mg (DDD=2,5 mg)
Mycophenolatmofetil		365	0,25-1,5 g	91,25-547,5 DDD 182,5-1.095 g (DDD=2 g)
<p>a: Da die im ATC als DDD definierten Wirkstoffmengen nicht der Behandlungsrealität der schwer betroffenen Population im Anwendungsgebiet von Dupilumab entsprechen, wird für topisch anzuwendende Wirkstoffe auf die Angabe einer DDD verzichtet. Eine Näherung an die täglich benötigte Dosis bei Topika erfolgt anhand der durchschnittlich betroffenen Körperoberfläche und des empfohlenen Verbrauchs pro Fläche (Long und Finlay, 1991).</p> <p>DDD: Defined Daily Dose; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: ultraviolett</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Defined Daily Doses (DDD) wurden dem Anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Index entnommen. Im ATC-Index ist noch keine DDD für Dupilumab aufgeführt (WIdO, 2017). Die empfohlene Dosierung von Dupilumab beträgt - nach einer Initialdosis von 600 mg - 300 mg alle zwei Wochen (sanofi-aventis groupe, 2017). Die Initialdosis wird hier nicht berücksichtigt, da sie nur einmalig zu Behandlungsbeginn verabreicht wird.

Der Verbrauch von topischen Arzneimitteln berechnet sich wie folgt: Entsprechend einer Untersuchung zur Hautfläche, die mit einer Finger-Tip Unit einer Salbe behandelt werden kann, beträgt der Verbrauch für die gesamte Körperoberfläche bei Männern 20,1 g, bei Frauen

16,7 g (Long und Finlay, 1991). Zur weiteren Berechnung wird der Mittelwert von 18,4 g verwendet. Die zu behandelnde Fläche wird anhand des Ausgangswerts der betroffenen Körperoberfläche in der CHRONOS-Studie ermittelt (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016). Dieser betrug für die Gesamtstudienpopulation 56,1% der Gesamtkörperoberfläche. Daraus ergibt sich für eine einmalige Anwendung eines topischen Arzneimittels auf den betroffenen Hautarealen ein Verbrauch von 10,3 g. Die Wirkstoffkonzentration beträgt 0,1% für Triamcinolon, Mometason und topisches Tacrolimus sowie 0,05% für Clobetasol (GALENpharma GmbH, 2015b; GALENpharma GmbH, 2015a; Dermapharm AG, 2016; LEO Pharma A/S, 2016).

Die empfohlene Dosis für Prednisolon beträgt für die Behandlung der atopischen Dermatitis 40-100 mg/Tag (acis Arzneimittel GmbH, 2017).

Für Ciclosporin beträgt die empfohlene Dosis 2,5-5,0 mg/kg Körpergewicht/Tag (Novartis Pharma GmbH, 2015). Das Körpergewicht des durchschnittlichen Erwachsenen in Deutschland liegt bei 76,3 kg (Statistisches Bundesamt, 2014). Somit ergibt sich eine Dosierung von 190,75-381,5 mg/Tag. Diese Tagesdosis ist in zwei getrennten Einzeldosen gleichmäßig über den Tag zu verteilen, die Einzeldosis beträgt somit 95,375-190,75 mg. Mit den verfügbaren Wirkstärken (10/25/50/100 mg (Novartis Pharma GmbH, 2015)) lassen sich u. a. Dosierungen von 95 mg und 190 mg erzielen.

Die in den Leitlinien empfohlene Dosis für Azathioprin beträgt 1-3 mg/kg Körpergewicht/Tag (Ring et al., 2012; Sidbury et al., 2014). Das Körpergewicht des durchschnittlichen Erwachsenen in Deutschland liegt bei 76,3 kg (Statistisches Bundesamt, 2014). Somit ergibt sich eine Dosierung von 76,3-228,9 mg/Tag. Mit den verfügbaren Wirkstärken (25/75/100 mg (Heumann Pharma, 2016)) lassen sich u. a. Dosierungen von 75 mg und 225 mg erzielen.

Für Methotrexat wird in den Leitlinien eine wöchentliche Dosis von 7,5-25,0 mg, für Mycophenolatmofetil eine Tagesdosis von 0,5-3,0 g empfohlen (Sidbury et al., 2014).

Als Photosensibilisator für die PUVA wird in der Regel Methoxsalen (8-Methoxypsoralen) eingesetzt (Herzinger et al., 2016). Die empfohlene Dosis beträgt 0,6 mg/kg Körpergewicht und wird nur an den Bestrahlungstagen eingenommen (Galderma Laboratorium GmbH, 2014). Das Körpergewicht des durchschnittlichen Erwachsenen in Deutschland liegt bei 76,3 kg (Statistisches Bundesamt, 2014). Somit ergibt sich eine Dosis von 45,8 mg pro Behandlung. Es stehen Tabletten mit 10 mg Wirkstoff zur Verfügung (Galderma Laboratorium GmbH, 2014), daher wird der Kostenberechnung eine Einzeldosis von 50 mg zugrunde gelegt.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese*

angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Dupilumab	Dupixent 300 mg, 6 Fertigspritzen (N3), PZN: 12727291, AVP: 5.233,55 €	4.936,16 € [1,77 <sup>a</sup> ; 295,62 <sup>c</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
TCS Klasse 2 (Triamcinolon)	TriamGalen 0,1% Salbe, 100 g (N3), PZN: 06880462, AVP: 26,68 € (FB)	23,67 € [1,77 <sup>a</sup> ; 1,24 <sup>b</sup> ]
TCS Klasse 3 (Mometason)	MomeGalen Salbe, 100 g (N3), PZN: 06101713, AVP: 24,98 € (FB)	23,21 € [1,77 <sup>a</sup> ]
TCS Klasse 4 (Clobetasol)	Karison Salbe, 50 g (N3), PZN:06978155, AVP: 18,94 € (FB)	16,54 € [1,77 <sup>a</sup> ; 0,63 <sup>b</sup> ]
Tacrolimus (topisch)	Protopic 0,1% Salbe , 60 g (N3), PZN: 01992788, AVP: 92,69 €	86,40 € [1,77 <sup>a</sup> ; 4,52 <sup>c</sup> ]
Systemische Glukokortikosteroide (Prednisolon)	Prednisolon acis 20 mg Tabletten, 100 Stück (N3), PZN: 00985160, AVP: 21,29 € (FB)	19,52 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	Prednisolon acis 50 mg Tabletten, 50 Stück (N3), PZN: 00985183, AVP: 31,11 € (FB)	29,34 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Ciclosporin	Sandimmun Optoral 10 mg Weichkapseln, 100 Stück (N3), PZN: 08775746, AVP: 48,60 € (FB)	46,83 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	Sandimmun Optoral 25 mg Weichkapseln, 100 Stück (N3), PZN: 04994670, AVP: 105,85 € (FB)	104,08 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	Sandimmun Optoral 50 mg Weichkapseln, 100 Stück (N3), PZN: 04994687, AVP: 202,04 € (FB)	200,27 € [1,77 <sup>a</sup> ]
	Sandimmun Optoral 100 mg Weichkapseln, 100 Stück (N3), PZN: 04994693, AVP: 395,71 € (FB)	393,94 € [1,77 <sup>a</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
UV-Therapie	Meladinine 10 mg Tabletten, 50 Stück (N2), PZN: 01673971, AVP: 59,52 €  Selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimierten UV- Spektrums, je Sitzung (EBM 30430): 5,79 €  Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 30430 bei Durchführung der Phototherapie als Photochemotherapie (z. B. PUVA) (EBM 30431): 3,69 €	48,11 € [1,77 <sup>a</sup> ; 9,64 <sup>c, d</sup> ]  5,79 €  3,69 €
<b>Häufig eingesetzte Off-Label-Therapien</b>		
Azathioprin	Azathioprin Heumann 75 mg Filmtabletten, 100 Stück (N3), PZN: 10785574, AVP: 53,67 € (FB)	51,90 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Methotrexat	Lantarel 7,5 mg Tabletten, 30 Stück (N3), PZN: 04246985, AVP: 33,42 € (FB)  Lantarel 10 mg Tabletten, 30 Stück (N3), PZN: 04348728, AVP: 41,29 € (FB)	31,65 € [1,77 <sup>a</sup> ]  39,52 € [1,77 <sup>a</sup> ]
Mycophenolatmofetil	Mycophenolatmofetil-biomo 250 mg Filmtabletten , 300 Stück (N3), PZN: 09207820, AVP: 249,31 €  Mycophenolatmofetil-biomo 500 mg Filmtabletten, 150 Stück (N2), PZN: 09207843, AVP: 248,98 €	236,23 € [1,77 <sup>a</sup> ; 11,31 <sup>c</sup> ]  235,92 € [1,77 <sup>a</sup> ; 11,29 <sup>c</sup> ]
a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt) c: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V d: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PUVA: Psoralen-UVA- Behandlung; PZN: Pharmazentralnummer; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: ultraviolett		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Handelsformen und Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe zum Stand 01.09.2017 entnommen (Lauer-Fischer GmbH, 2017). Für nicht-festbetragsregelte Arzneimittel wurde jeweils das wirtschaftlichste Präparat ausgewählt, wobei Importarzneimittel nicht berücksichtigt wurden. Für festbetragsregelte Arzneimittel wurde anhand der Verordnungstärke (Günther und Fricke, 2016; Schwabe, 2016) ein Präparat exemplarisch ausgewählt und der Festbetrag gemäß Lauer-Taxe angegeben (Lauer-Fischer GmbH, 2017).

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6% für nicht festbetragsregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Generikarabatte für Festbetragsarzneimittel werden nur dann abgezogen, wenn sie in der Lauer-Taxe aufgeführt sind

Die Kosten der UV-Therapie wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen ([http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_\\_Stand\\_4.\\_Quartal\\_2017.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_4._Quartal_2017.pdf)).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Keine	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
TCS Klasse 2 (Triamcinolon)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Keine	Keine	Keine
TCS Klasse 3 (Mometason)		Keine	Keine	Keine
TCS Klasse 4 (Clobetasol)		Augenärztliche Untersuchung	1 pro Quartal	4
Tacrolimus (topisch)		Keine	Keine	Keine
Systemische Glukokortikosteroide (Prednisolon)		Augenärztliche Untersuchung	1 pro Quartal	4
Ciclosporin		Kontrolle der Nierenfunktion	Alle 2 Monate	6
		Bestimmung der Leberfunktion	Alle 2 Monate	6
		Bestimmung der Serumlipide	Alle 2 Monate	6
		Kalium-Bestimmung	Alle 2 Monate	6
		Magnesium-Bestimmung	Alle 2 Monate	6
		Harnsäure-Bestimmung	Alle 2 Monate	6
Schmalband-UVB		Keine	Keine	Keine
Orale PUVA		Urinkontrolle	Alle 6 Monate	2
	Blutbild	Alle 6 Monate	2	
	Augenärztliche Untersuchung	1 pro Quartal	4	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Häufig eingesetzte Off-Label-Therapien</b>				
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Blutbild	Monatlich	12
		Bestimmung der Leberfunktion	Monatlich	12
Methotrexat		Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung	Monatlich	12
		Messung des MTX-Spiegels im Serum	Monatlich	12
		Blutbild	Monatlich	12
		Bestimmung der Leberfunktion	Monatlich	12
		Kontrolle der Nierenfunktion	Monatlich	12
		Ggf. Lungenfunktionsprüfung	Monatlich	12 (Eventualposition) <sup>a</sup>
		Ggf. Leberbiopsie	Monatlich	12 (Eventualposition) <sup>a</sup>
		Mycophenolatmofetil	Komplettes Blutbild	Monatlich
Quellen: (GALENpharma GmbH, 2015a; GALENpharma GmbH, 2015b; Novartis Pharma GmbH, 2015; biomo <sup>®</sup> pharma GmbH, 2016; Dermapharm AG, 2016; Herzinger et al., 2016; Heumann Pharma, 2016; LEO Pharma A/S, 2016; acis Arzneimittel GmbH, 2017; Pfizer Pharma, 2017; sanofi-aventis groupe, 2017) a: Eventualpositionen werden zwar aufgeführt, aber nicht bei der Kostenberechnung berücksichtigt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: ultraviolett				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der verwendeten Arzneimittel bzw. im Fall der UV-Therapie der S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie entnommen (Herzinger et al., 2016).

Bei einigen der Arzneimittel fallen vor Beginn der Therapie zusätzlich notwendige Kosten für die GKV an, wie z. B. für die Bestimmung der Nierenfunktion. Außerdem ist während der Therapie mit manchen Arzneimitteln eine regelmäßige Überwachung der Patienten nötig, deren Häufigkeit im Laufe der Therapie z. T. abnimmt. Da für die Berechnung der zusätzlich

notwendigen Kosten für die GKV, wie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.3, bei allen Therapien von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen wird, wurden Aufwendungen, die vor Therapiebeginn anfallen oder in der Anfangsphase der Therapie höher sind als in der Erhaltungsphase, nicht berücksichtigt. Lediglich Kosten, die während der Erhaltungsphase anfallen, werden in Tabelle 3-17 aufgelistet.

### **Dupilumab (Dupixent®)**

Zusätzliche GKV-Leistungen fallen laut Fachinformation für Dupilumab nicht an (sanofi-aventis groupe, 2017).

### **TCS Klasse 2 (am Beispiel Triamcinolon/TriamGalen®)**

Zusätzliche GKV-Leistungen fallen laut Fachinformation für Triamcinolon nicht an (GALENpharma GmbH, 2015a).

### **TCS Klasse 3 (am Beispiel Mometason/MomeGalen®)**

Zusätzliche GKV-Leistungen fallen laut Fachinformation für Mometason nicht an (GALENpharma GmbH, 2015b).

### **TCS Klasse 4 (am Beispiel Clobetasol/Karison®)**

Laut Fachinformation muss bei längerfristiger oder wiederholter Anwendung, analog zu oraler oder parenteraler Kortikosteroidgabe, eine sorgfältige Überwachung der Patienten erfolgen (Dermapharm AG, 2016). Daher werden auch für TCS der Klasse 4 die im Fortfolgenden für die systemischen Glukokortikosteroide beschriebenen zusätzlichen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### **Tacrolimus (topisch; am Beispiel Protopic®)**

Zusätzliche GKV-Leistungen fallen laut Fachinformation für Tacrolimus nicht an (LEO Pharma A/S, 2016).

### **Systemische Glukokortikosteroide (am Beispiel Prednisolon acis®)**

Da laut Fachinformation bei einer langandauernden Therapie augenärztliche Kontrollen in dreimonatigen Abständen angezeigt sind (acis Arzneimittel GmbH, 2017), wird einmal pro Quartal die augenärztliche Grundpauschale für Prednisolon berücksichtigt.

### **Ciclosporin (am Beispiel Sandimmun Optoral®)**

Gemäß der Fachinformation soll während der Behandlung mit Ciclosporin eine Kontrolle der Nierenfunktion erfolgen (Novartis Pharma GmbH, 2015). Darüber hinaus wird die Bestimmung von Bilirubin und Parametern der Leberfunktion sowie von Serumlipiden, Kalium, Magnesium und Harnsäure empfohlen. Da die Fachinformation selbst keine Angaben zur Häufigkeit der Untersuchungen macht, wird auf die Empfehlungen von Mrowietz et al. (Mrowietz et al., 2009) zurückgegriffen, die im Rahmen der Ciclosporin-Langzeittherapie bei guter Verträglichkeit ein Untersuchungsintervall von zwei Monaten angeben.



Die Bestimmung des Ciclosporin-Blutspiegels wird nicht berücksichtigt, da die Fachinformation diese bei Nicht-Transplantations-Indikationen nur in bestimmten Fällen empfiehlt.

### **UV-Therapie (Schmalband-UVB, PUVA)**

Für Schmalband-UVB fallen laut der S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie keine zusätzlichen GKV-Kosten an (Herzinger et al., 2016).

Die Kosten, die bei der oralen PUVA aufgeführt werden, stammen aus der Fachinformation zu Meladinine<sup>®</sup> (Galderma Laboratorium GmbH, 2014). In Bezug auf die geforderte Blutkontrolle wird davon ausgegangen, dass ein komplettes Blutbild inkl. Thrombozytenzählung gemacht wird.

### **Azathioprin (am Beispiel Azathioprin Heumann)**

Laut der Fachinformation sollte während der ersten acht Wochen der Therapie mindestens einmal wöchentlich, später monatlich (maximal vierteljährlich), ein Blutbild (inkl. Thrombozytenzählung) gemacht werden (Heumann Pharma, 2016). Darüber hinaus sieht die Fachinformation aufgrund der Lebertoxizität von Azathioprin Leberfunktionstests vor. Da, wie oben beschrieben, nur die Kosten der Erhaltungstherapie berücksichtigt werden, führt Tabelle 3-17 nur monatliche Untersuchungen auf. In Bezug auf die Leberfunktionstests wird angenommen, dass folgende Parameter bestimmt werden: Bilirubin gesamt, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gamma-Glutamyltransferase und alkalische Phosphatase.

### **Methotrexat (am Beispiel Lantarel<sup>®</sup>)**

Bei der Behandlung mit Methotrexat fallen laut Fachinformation sowohl vor Beginn als auch regelmäßig während der Behandlung diverse Untersuchungen an, wobei die Untersuchungshäufigkeit im Laufe der Zeit abnimmt (Pfizer Pharma, 2017). Wie vorab beschrieben werden nur die Kosten der Erhaltungstherapie berücksichtigt, für welche die Fachinformation etwa monatliche Intervalle vorsieht. Die Kontrollen umfassen u. a. eine engmaschige Beobachtung der Patienten sowie Befragungen zu Lungenfunktionsstörungen. Für diese Untersuchungen werden keine separaten Kosten veranschlagt, da davon ausgegangen wird, dass diese von den üblichen Behandlungspauschalen abgedeckt sind und sich diese nicht von den anderen Therapien unterscheiden.

Sowohl die Lungenfunktionsprüfung als auch die Leberbiopsie werden von der Fachinformation nicht pauschal gefordert. Daher werden beide Untersuchungen zwar als Eventualposition aufgeführt, bei der Kostenberechnung aber nicht berücksichtigt.

### **Mycophenolatmofetil (am Beispiel mycophenolatmofetil-biomo)**

Untersuchungen, die laut Fachinformation vor Beginn der Therapie mit Mycophenolatmofetil anfallen oder anfangs öfter durchgeführt werden sollen, werden nicht berücksichtigt (biomo<sup>®</sup> pharma GmbH, 2016). In Tabelle 3-17 wird daher lediglich ein monatliches Blutbild aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Augenärztliche Untersuchung: EBM 06211 Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	13,37 €
EBM 06212 Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	15,80 €
Kontrolle der Nierenfunktion: EBM 32067 Kreatinin (enzymatisch)	0,40 €
Bestimmung der Leberfunktion: EBM 32069 GOT	0,25 €
EBM 32070 GPT	0,25 €
EBM 32071 GGT	0,25 €
EBM 32068 AP	0,25 €
EBM 32058 Bilirubin gesamt	0,25 €
Bestimmung der Serumlipide: EBM 32060 Cholesterin	0,25 €
EBM 32063 Triglyzeride	0,25 €
Kalium-Bestimmung: EBM 32081	0,25 €
Magnesium-Bestimmung: EBM 32248	1,40 €
Harnsäure-Bestimmung EBM 32064	0,25 €
Urinkontrolle bzw. Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisierung: EBM 32030: Orientierende Untersuchung	0,50 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutbild: EBM 32122 Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1,10 €
Messung des MTX-Spiegels im Serum: EBM 32055: Quantitative Bestimmung eines Arzneimittels in einem Körpermaterial mittels trägergebundener Reagenzien und apparativer Messung	2,05 €
Quellen: <a href="http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_4._Quartal_2017.pdf">http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_4._Quartal_2017.pdf</a> AP: Alkalische Phosphatase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; MTX: Methotrexat, UV: ultraviolett	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beruhen auf dem EBM der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand vom 4. Quartal 2017 ([http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_\\_Stand\\_4.\\_Quartal\\_2017.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_4._Quartal_2017.pdf)).

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Keine	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
TCS Klasse 2 (Triamcinolon)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Keine	Keine	Keine
TCS Klasse 3 (Mometason)		Keine	Keine	Keine
TCS Klasse 4 (Clobetasol)		Augenärztliche Untersuchung	53,48-63,20 € <sup>a</sup>	2.760.744,56 -3.351.875,20 €
Tacrolimus (topisch)		Keine	Keine	Keine
Systemische Glukokortikosteroide (Prednisolon)		Augenärztliche Untersuchung	53,48-63,20 € <sup>a</sup>	2.760.744,56 -3.351.875,20 €
Ciclosporin		EBM 32067 Kreatinin (enzymatisch)	2,40 €	
		EBM 32069 GOT	1,50 €	
		EBM 32070 GPT	1,50 €	
		EBM 32070 GGT	1,50 €	
	EBM 32068 AP	1,50 €		
	EBM 32058 Bilirubin gesamt	1,50 €		
	EBM 32060 Cholesterin	1,50 €		
	EBM 32063 Triglyzeride	1,50 €		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM 32081 Kalium	1,50 €	
		EBM 32248 Magnesium	8,40 €	
		EBM 32064 Harnsäure	1,50 €	
		<b>Summe Ciclosporin</b>	<b>24,30 €</b>	<b>1.254.414,60 -1.288.774,80 €</b>
Schmalband-UVB		Keine	Keine	Keine
Orale PUVA		EBM 32030 Urin – Orientierende Untersuchung	1,00 €	
		EBM 32122 Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	2,20 €	
		Augenärztliche Untersuchung	53,48-63,20 € <sup>a</sup>	
		<b>Summe orale PUVA</b>	<b>56,68-66,40 €</b>	<b>2.925.934,96 -3.521.590,40 €</b>
<b>Häufig eingesetzte Off-Label-Therapien</b>				
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	EBM 32122 Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	13,20 €	
		EBM 32069 GOT	3,00 €	
		EBM 32070 GPT	3,00 €	
		EBM 32070 GGT	3,00 €	
		EBM 32068 AP	3,00 €	
		EBM 32058 Bilirubin gesamt	3,00 €	
		<b>Summe Azathioprin</b>	<b>28,20 €</b>	<b>1.455.740,40 -1.495.615,20 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Methotrexat		EBM 32030 Orientierende Untersuchung	6,00 €	
		EBM 32055: Quantitative Bestimmung eines Arzneimittels in einem Körpermaterial mittels trägergebundener Reagenzien und apparativer Messung	24,60 €	
		EBM 32122 Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	13,20 €	
		EBM 32069 GOT	3,00 €	
		EBM 32070 GPT	3,00 €	
		EBM 32070 GGT	3,00 €	
		EBM 32068 AP	3,00 €	
		EBM 32058 Bilirubin gesamt	3,00 €	
		EBM 32067 Kreatinin (enzymatisch)	4,80 €	
		Ggf. Lungenfunktionsprüfung	Eventualposition	
		Ggf. Leberbiopsie	Eventualposition	
		<b>Summe Methotrexat</b>	<b>63,60 €</b>	
Mycophenolat-mofetil		EBM 32122 Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	13,20 €	681.410,40 -700.075,20 €

a: Die Spanne ergibt sich aufgrund der unterschiedlichen Pauschalen in Abhängigkeit vom Alter.

AP: Alkalische Phosphatase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; MTX: Methotrexat; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: ultraviolett

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

#### Anzahl der pro Jahr verbrauchten Packungen

Tabelle 3-20: Berechnung der verbrauchten Packungen pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Verbrauch pro Anwendung	Verbrauch pro Patient pro Jahr	Packungsgröße	Anzahl der verbrauchten Packungen pro Patient pro Jahr <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Dupilumab	26	1 Fertigspritze	26 Fertigspritzen	6 Fertigspritzen	4,33
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
TCS Klasse 2 (Triamcinolon)	730	10,3 g Salbe	7.519,0 g	100 g	75,19
TCS Klasse 3 (Mometason)	365	10,3 g Salbe	3.759,5 g	100 g	37,60
TCS Klasse 4 (Clobetasol)	365	10,3 g Salbe	3.759,5 g	50 g	75,19
Tacrolimus (topisch)	365	10,3 g Salbe	3.759,5 g	60 g	62,66
Systemische Glukokortikosteroide (Prednisolon)	365	2 Tabletten zu 20 mg	730 Tabletten zu 20 mg	100 Stück (20 mg)	7,30 (20 mg)
		bis 2 Tabletten zu 50 mg	bis 730 Tabletten zu 50 mg	50 Stück (50 mg)	bis 14,60 (50 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Verbrauch pro Anwendung	Verbrauch pro Patient pro Jahr	Packungsgröße	Anzahl der verbrauchten Packungen pro Patient pro Jahr <sup>a</sup>
Ciclosporin	730	2 Tabletten zu 10 mg +1 Tablette zu 25 mg +1 Tablette zu 50 mg bis 4 Tabletten zu 10 mg +1 Tablette zu 50 mg +1 Tablette zu 100 mg	1.460 Tabletten zu 10 mg +730 Tabletten zu 25 mg +730 Tabletten zu 50 mg bis 2.920 Tabletten zu 10 mg +730 Tabletten zu 50 mg +730 Tabletten zu 100 mg	100 Stück (alle Wirkstärken)	14,60 (10 mg) +7,30 (25 mg) +7,30 (50 mg)  bis 29,20 (10 mg) +7,30 (50 mg) +7,30 (100 mg)
UV-Therapie	156-312 (Schmalband-UVB)  104-208 (PUVA)	1 Bestrahlung  1 Bestrahlung  +5 Tabletten Methoxsalen zu 10 mg	156-312 Bestrahlungen  104-208 Bestrahlungen +520-1.040 Tabletten Methoxsalen zu 10 mg	50 Stück	156-312 Bestrahlungen (Schmalband-UVB)  104-208 Bestrahlungen +10,4-20,8 Packungen Methoxsalen (PUVA)
<b>Häufig eingesetzte Off-Label-Therapien</b>					
Azathioprin	365	1-3 Tabletten zu 75 mg	365-1.095 Tabletten zu 75 mg	100 Stück	3,65-10,95
Methotrexat	52	1 Tablette zu 7,5 mg bis 2 Tabletten zu 7,5 mg +1 Tablette zu 10 mg	52 Tabletten zu 7,5 mg bis 104 Tabletten zu 7,5 mg +52 Tabletten zu 10 mg	30 Stück (alle Wirkstärken)	1,73 (7,5 mg) bis 3,47 (7,5 mg) +1,73 (10 mg)
Mycophenolat-mofetil	730	1 Tablette zu 250 mg bis 3 Tabletten zu 500 mg	730 Tabletten zu 250 mg bis 2.190 Tabletten zu 500 mg	300 Stück (250 mg)  150 Stück (500 mg)	2,43 (250 mg) bis 14,60 (500 mg)
PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: ultraviolett a: Angabe gerundeter Werte					



Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr wurde Tabelle 3-13 entnommen. Der Verbrauch pro Anwendung ergibt sich aus dem Verbrauch pro Gabe (Tabelle 3-15). In folgenden Fällen werden dabei auch die verfügbaren Wirkstärken (Tabelle 3-16) berücksichtigt:

Die Dosierung von Prednisolon beträgt 40-100 mg/Gabe, es stehen Tabletten zu 20 und 50 mg zur Verfügung. Daraus ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 2 Tabletten zu 20 mg bis 2 Tabletten zu 50 mg.

Die Dosierung von Ciclosporin beträgt 95-190 mg/Gabe, es stehen Tabletten zu 10, 25, 50 und 100 mg zur Verfügung. Daraus ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 2 Tabletten zu 10 mg+1 Tablette zu 25 mg+1 Tablette zu 50 mg (Gesamtdosis 95 mg) bis 4 Tabletten zu 10 mg+1 Tablette zu 50 mg+1 Tablette zu 100 mg (Gesamtdosis 190 mg).

Bei der PUVA beträgt die Dosierung des Methoxsalen pro Bestrahlung 50 mg. Es stehen Tabletten zu 10 mg zur Verfügung. Daraus ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 5 Tabletten zu 10 mg.

Die Dosierung von Azathioprin beträgt 75-225 mg/Gabe, es stehen Tabletten zu 75 mg zur Verfügung. Daraus ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 1-3 Tabletten zu 75 mg.

Die Dosierung von Methotrexat beträgt 7,5-25 mg/Gabe, es stehen Tabletten zu 7,5 und 10 mg zur Verfügung. Daraus ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 1 Tablette zu 7,5 mg bis 2 Tabletten zu 7,5 mg+1 Tablette zu 10 mg.

Die Dosierung von Mycophenolatmofetil beträgt 0,25-1,5 g/Gabe, es stehen Tabletten zu 250 und 500 mg zur Verfügung. Daraus ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 1 Tablette zu 250 mg bis 3 Tabletten zu 500 mg.

Der Verbrauch pro Patient pro Jahr ergibt sich durch Multiplikation der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Anwendung. Die Packungsgrößen wurden Tabelle 3-16 entnommen. Durch Division der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr durch die Packungsgröße erhält man schließlich die Anzahl der verbrauchten Packungen pro Patient pro Jahr.

**Jahrestherapiekosten pro Patient**

Tabelle 3-21: Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl der verbrauchten Packungen pro Patient pro Jahr <sup>a</sup>	GKV-Preis pro Packung in Euro	Behandlungskosten (Arzneimittel bzw. Bestrahlungen) pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup>	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Dupilumab	4,33	4.936,16 €	21.390,03€	Keine	21.390,03 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
TCS Klasse 2 (Triamcinolon)	75,19	23,67 €	1.779,75 €	Keine	1.779,75 €
TCS Klasse 3 (Mometason)	37,60	23,21 €	872,58 €	Keine	872,58 €
TCS Klasse 4 (Clobetasol)	75,19	16,54 €	1.243,64 €	53,48-63,20 €	1.297,12 -1.306,84 €
Tacrolimus (topisch)	62,66	86,40 €	5.413,68 €	Keine	5.413,68 €
Systemische Glukokortikosteroide (Prednisolon)	7,30 (20 mg) bis 14,60 (50 mg)	19,52 € (20 mg)  29,34 € (50 mg)	142,50 -428,36 €	53,48-63,20 €	195,98 -491,56 €
Ciclosporin	14,60 (10 mg) +7,30 (25 mg) +7,30 (50 mg)  bis 29,20 (10 mg) +7,30 (50 mg) +7,30 (100 mg)	46,83 € (10 mg) 104,08 € (25 mg) 200,27 € (50 mg)  393,94 € (100 mg)	2.905,47 -5.705,17 €	24,30 €	2.929,77- 5.729,47 €
UV-Therapie	156-312 Bestrahlungen (Schmalband-UVB)	5,79 € pro Bestrahlung	903,24 -1.806,48 € (Schmalband-UVB)	Keine	903,24- 1.806,48 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl der verbrauchten Packungen pro Patient pro Jahr <sup>a</sup>	GKV-Preis pro Packung in Euro	Behandlungskosten (Arzneimittel bzw. Bestrahlungen) pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup>	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>
	104-208 Bestrahlungen +10,4-20,8 Packungen Methoxsalen (PUVA)	9,48 € pro Bestrahlung  48,11 €	1.486,26 -2.972,53 € (PUVA; davon medikamentöser Anteil 500,34 -1.000,69 €)	56,68-66,40 €	1.542,94 -3.038,93 €
<b>Häufig eingesetzte Off-Label-Therapien</b>					
Azathioprin	3,65-10,95	51,90 €	189,44 -568,31 €	28,20 €	217,64 -596,51 €
Methotrexat	1,73 (7,5 mg)  bis 3,47 (7,5 mg) +1,73 (10 mg)	31,65 € (7,5 mg)  39,52 € (10 mg)	54,86-178,22 €	63,60 €	118,46 -241,82 €
Mycophenolat-mofetil	2,43 (250 mg)  bis 14,60 (500 mg)	236,23 € (250 mg)  235,92 € (500 mg)	574,83- 3.444,43 €	13,20 €	588,03- 3.457,63 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: ultraviolett a: Angabe gerundeter Werte					

Die Anzahl der verbrauchten Packungen pro Patient pro Jahr wurde Tabelle 3-20, der GKV-Preis pro Packung Tabelle 3-16 entnommen. Der Preis für die PUVA-Bestrahlung setzt sich zusammen aus den EBM-Ziffern 30430 (5,79 €) und 30431 (3,69 €). Die Behandlungskosten pro Patient pro Jahr ergeben sich durch Multiplikation der Anzahl der verbrauchten Packungen pro Patient pro Jahr mit dem GKV-Preis pro Packung.

Die Zusatzkosten pro Patient pro Jahr wurden Tabelle 3-19 entnommen. Die Summe der Behandlungskosten und der Zusatzkosten ergibt die Jahrestherapiekosten pro Patient.

**Jahrestherapiekosten für die GKV**

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a, b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Dupilumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	21.390,03 €	1.104.195.956,59 -1.134.441.454,29 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
TCS Klasse 2 (Triamcinolon)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	1.779,75 €	91.874.115,12 -94.390.677,80 €
TCS Klasse 3 (Mometason)		872,58 €	45.044.322,18 -46.278.150,23 €
TCS Klasse 4 (Clobetasol)		1.297,12 -1.306,84 €	66.960.062,86 -69.309.704,13 €
Tacrolimus (topisch)		5.413,68 €	279.464.988,96 -287.119.932,48 €
Systemische Glukokortikosteroide (Prednisolon)		195,98-491,56 €	10.116.673,07 -26.070.588,30 €
Ciclosporin		2.929,77 -5.729,47 €	151.240.741,81 -303.868.117,88 €
UV-Therapie		903,24-1.806,48 € (Schmalband-UVB)	46.627.055,28 -95.808.473,28 €
		1.542,94 -3.038,93 € (PUVA)	79.649.855,17 -161.172.585,41 €
<b>Häufig eingesetzte Off-Label-Therapien</b>			
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	217,64-596,51 €	11.234.753,97 -31.636.239,18 €
Methotrexat		118,46-241,82 €	6.115.142,12 -12.825.236,23 €
Mycophenolatmofetil		588,03-3.457,63 €	30.355.095,38 -183.378.970,75 €
<p>a: Angabe gerundeter Werte</p> <p>b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: ultraviolett</p>			

Die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt errechnen sich aus den Jahrestherapiekosten pro Patient (Tabelle 3-21) und der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-7).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es ist damit zu rechnen, dass ein Teil der Patienten in der Zielpopulation weiterhin mit systemischen Glukokortikosteroiden und systemischen Immunsuppressiva wie Ciclosporin behandelt werden wird. Für folgende Patientengruppen mit besonders hohem medizinischen Bedarf ist jedoch zu erwarten, dass sie ihre Behandlung auf Dupilumab umstellen:

- Patienten, die mit Ciclosporin, welches sich nicht für eine längerfristige Therapie eignet, oder mit Off-Label Präparaten behandelt werden.
- Patienten, die nach einer Behandlung mit Ciclosporin oder mit Off-Label Präparaten seit mindestens 180 Tagen keine Behandlung mit Ciclosporin oder mit Off-Label Präparaten mehr erhielten. Für diese Patienten scheint die Verordnung von bisher verfügbaren Systemika nicht zu einem zufriedenstellenden Behandlungsergebnis geführt zu haben.
- Patienten, die nach einer Behandlung mit Ciclosporin oder mit Off-Label Präparaten seit weniger als 180 Tagen keine Behandlung mit Ciclosporin oder mit Off-Label Präparaten mehr erhielten. Dies sind im Wesentlichen Patienten, die aufgrund der zeitlichen Befristung dieser Therapien oder aufgrund von schlechter Verträglichkeit einen Auslassversuch unternehmen.
- Patienten, die durchschnittlich mehr als eine OCS-Verschreibung pro Jahr erhalten. Systemische Glukokortikosteroide sollen wegen der starken Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen bei Patienten mit atopischer Dermatitis eingesetzt werden und eine Einnahme sollte möglichst auf nur wenige Tage beschränkt bleiben bzw. bis maximal zwei oder drei Wochen erfolgen (IQWiG, 2017). Darüber hinaus gibt es keine kontrollierten Studien bzw. konsentierete Empfehlungen, wie häufig eine derartige Therapie aufgrund der potenziellen schwerwiegenden und kumulativen Nebenwirkungen von OCS maximal durchgeführt werden sollte.

Die Patientenzahlen für diese Population mit besonders hohem medizinischen Bedarf werden im Abschnitt 3.2.4 anhand einer Analyse von Routinedaten Gesetzlicher Krankenversicherungen hergeleitet. Diese Patientengruppe umfasst in der GKV 17.517-17.906 Patienten.

Außer einer Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile bestehen keine Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Dupilumab (sanofi-aventis groupe, 2017). Relevante Änderungen der Versorgungsanteile sind hierdurch daher nicht zu erwarten.

Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse war im zulassungskonformen Behandlungsarm (300 mg Dupilumab alle zwei Wochen) der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien sehr niedrig (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.10.4). Sie betrug in der CHRONOS-Studie nach 16 Wochen 0,9% und nach 52 Wochen 2,7%. In der CAFE-Studie kam es zu keinem Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse im zulassungskonformen Behandlungsarm. Daher ist mit keinen relevanten Änderungen der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen zu rechnen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Legt man die im Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen für die Population mit besonders hohem medizinischen Bedarf (17.517-17.906 Patienten) zugrunde, ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten:

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) - Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a, b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Dupilumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	21.390,03 €	374.689.097,12 -383.009.817,49 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
TCS Klasse 2 (Triamcinolon)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis	1.779,75 €	31.175.833,45 -31.868.155,15 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a, b</sup>
TCS Klasse 3 (Mometason)	schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	872,58 €	15.284.982,98 -15.624.416,58 €
TCS Klasse 4 (Clobetasol)		1.297,12 -1.306,84 €	22.721.696,58 -23.400.323,60 €
Tacrolimus (topisch)		5.413,68 €	94.831.432,56 -96.937.354,08 €
Systemische Glukokortikosteroide (Prednisolon)		195,98-491,56 €	3.432.911,59 -8.801.944,98 €
Ciclosporin		2.929,77 -5.729,47 €	51.320.833,64 -102.591.871,91 €
UV-Therapie		903,24-1.806,48 € (Schmalband-UVB)	15.822.055,08 -32.346.830,88 €
		1.542,94 -3.038,93 € (PUVA)	27.027.750,05 -54.415.044,77 €
<b>Häufig eingesetzte Off-Label-Therapien</b>			
Azathioprin	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	217,64-596,51 €	3.812.312,30 -10.681.018,53 €
Methotrexat		118,46-241,82 €	2.075.063,82 -4.330.052,79 €
Mycophenolatmofetil		588,03-3.457,63 €	10.300.457,28 -61.912.358,59 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Angabe gerundeter Werte</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: ultraviolett</p>			

Die Jahrestherapiekosten errechnen sich aus den Jahrestherapiekosten pro Patient (Tabelle 3-21) und der Anzahl der GKV-Patienten in der Population mit besonders hohem therapeutischen Bedarf (Tabelle 3-7).

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern*

*erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Angaben zum Behandlungsmodus und zur Dosierung von für die Therapie der atopischen Dermatitis zugelassenen Arzneimitteln wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen. Dosierungsempfehlungen zu Off-Label-Therapien stammen aus der europäischen und der amerikanischen Leitlinie. Quellen zum Verbrauch von topischen Arzneimitteln wurden zum einen in einer Handsuche identifiziert, zum anderen wurden die Patientencharakteristika der CHRONOS-Studie herangezogen.

Empfehlungen zur UV-Therapie finden sich in der Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie der DDG (Herzinger et al., 2016).

Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht stammen vom Statistischen Bundesamt. DDDs stammen aus dem amtlichen ATC-Index. Zur Ermittlung der Arzneimittelpreise wurden die Lauer-Taxe und die Festbetragsliste herangezogen, für die Kosten der UV-Therapie sowie für die GKV-Zusatzkosten der aktuelle EBM-Katalog.

Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 zitiert.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] acis Arzneimittel GmbH 2017. Fachinformation Prednisolon acis® Stand: April 2017.
- [2] biomo® pharma GmbH 2016. Fachinformation mycophenolatmofetil-biomo 500 mg Filmtabletten, Stand Januar 2016.
- [3] Dermapharm AG 2016. Fachinformation Karison, Stand: Dezember 2016.



- [4] G-BA. 2016a. Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2016-12-21.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf) [Aufgerufen am 20.07.2017].
- [5] G-BA. 2016b. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in Kraft getreten am 1. April 2016. *BAnz AT 29.08.2017 B5* [Online]. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1442/MVV-RL\\_2017-06-15\\_iK-2017-08-30.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1442/MVV-RL_2017-06-15_iK-2017-08-30.pdf) [Aufgerufen am 09.08.2016].
- [6] Galderma Laboratorium GmbH 2014. Fachinformation Meladinine, Stand November 2014.
- [7] GALENpharma GmbH 2015a. Fachinformation TriamGalen, Stand März 2015.
- [8] GALENpharma GmbH 2015b. Fachinformation MomeGalen, Stand November 2015.
- [9] Günther, J. & Fricke, U. 2016. Dermatika. In: SCHWABE, U., PFAFFRATH, D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer.
- [10] Herzinger, T., Berneburg, M., Ghoreschi, K., et al. 2016. S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 14, e1-e25.
- [11] Heumann Pharma 2016. Fachinformation Azathioprin Heumann, Stand August 2016.
- [12] IQWiG. 2017. Gesundheitsinformation.de - Neurodermitis, Lichttherapie und Medikamente zum Einnehmen Verfügbar: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-und-medikamente-zum-einnehmen.2257.de.html?part=behandlung-ge>.
- [13] Lauer-Fischer GmbH 2017. Lauer-Taxe, Stand 01.09.2017 (Auszug).
- [14] LEO Pharma A/S 2016. Fachinformation Protopic® 0,1% Salbe, Stand: Juni 2016.
- [15] Long, C. C. & Finlay, A. Y. 1991. The finger-tip unit--a new practical measure. *Clinical and experimental dermatology*, 16, 444-7.
- [16] Mrowietz, U., Klein, C. E., Reich, K., et al. 2009. Cyclosporine therapy in dermatology. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 7, 474-9.
- [17] Novartis Pharma GmbH 2015. Fachinformation Sandimmun® Optoral Weichkapseln. Stand: Juli 2015.
- [18] Pfizer Pharma 2017. Fachinformation Lantarel, Stand August 2017.
- [19] Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2016. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis - CHRONOS Clinical Study Report (R668-AD-1224).
- [20] Ring, J., Alomar, A., Bieber, T., et al. 2012. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 26, 1176-93.
- [21] sanofi-aventis groupe 2017. Fachinformation Dupixent® Stand: September 2017.
- [22] Schwabe, U. 2016. Corticosteroide. In: SCHWABE, U., PFAFFRATH, D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer.
- [23] Sidbury, R., Davis, D. M., Cohen, D. E., et al. 2014. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71, 327-49.

- [24] Statistisches Bundesamt. 2014. Mikrozensus 2013 - Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar:  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile) [Aufgerufen am 18.04.2017].
- [25] TEVA B. V. 2016. Fachinformation Myfenax 500 mg, Stand Januar 2016.
- [26] Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., et al. 2016. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 14, e1-75.
- [27] WiDO. 2017. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen, amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. Verfügbar:  
<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/atc-ddd-amtlich-2017.pdf> [Aufgerufen am 03.02.2017].

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Dupixent<sup>®</sup> entnommen (sanofi-aventis groupe, 2017):

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der atopischen Dermatitis erfahrenen Arzt begonnen werden.

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosierung für Dupixent beträgt bei erwachsenen Patienten 600 mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion.

Dupixent kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren können angewendet werden, sollten aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Falls eine Dosis versäumt wird, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Danach ist die Dosierung zum regulären planmäßigen Zeitpunkt wiederaufzunehmen.

Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweisen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

#### ***Besondere Patientengruppen***

##### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor.

### *Leberfunktionsstörung*

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor.

### *Körpergewicht*

Es wird keine körperlsgewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen.

### *Kinder und Jugendliche*

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

### **Art der Anwendung**

Subkutane Anwendung.

Dupixent wird subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle ausgewählt werden.

Die Anfangsdosis von 600 mg ist in zwei Injektionen zu je 300 mg Dupixent an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupixent darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupixent durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den in der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupixent vorzubereiten und zu verabreichen ist.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### ***Überempfindlichkeit***

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupixent sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. In klinischen Studien wurde nach der Anwendung von Dupixent in sehr seltenen Fällen von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen berichtet.

### ***Helminthose***

Patienten mit einer bekannten Helminthose wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Dupixent kann durch Hemmung der IL-4/IL-13 Signalwege die Immunreaktion auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten mit einer vorbestehenden Helminthose sind zu behandeln, bevor die Dupixent-Therapie eingeleitet wird. Wenn der Patient sich während der Dupixent-Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupixent ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

### ***Konjunktivitis-bezogene Ereignisse***

Patienten, die unter der Dupixent-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, sollten sich einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen.

### ***Komorbides Asthma***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupixent bei der Behandlung von Asthma ist nicht erwiesen. Patienten mit einem komorbiden Asthma dürfen ihre Asthma-Behandlung ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anpassen noch absetzen. Nach dem Absetzen von Dupixent sind Patienten mit einem komorbiden Asthma sorgfältig zu überwachen.

### ***Sonstige Bestandteile***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 300-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung von Dupixent und Lebendimpfstoffen ist nicht untersucht worden.

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupixent behandelt wurden, wurden Immunreaktionen auf eine Impfung beurteilt. Nach einer zwölfwöchigen Anwendung von Dupixent wurden die Patienten mit einem Tetanus (Tdap)-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunreaktionen wurden vier Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen auf sowohl den Tetanus-Impfstoff als auch auf den Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff waren im Dupixent-Arm ähnlich wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupixent festgestellt worden.

Daher können mit Dupixent behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten.

In einer klinischen Studie mit AD-Patienten wurden die Wirkungen von Dupixent auf die Pharmakokinetik von CYP-Substraten (Cytochrom-P450-Substrate) bewertet. Die aus der Studie gewonnenen Daten zeigten keine klinisch relevanten Wirkungen von Dupixent auf die Aktivität von CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2C9.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dupixent bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Dupixent darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Dupixent in die Muttermilch übergeht oder ob es nach der Einnahme systemisch resorbiert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Dupixent zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### ***Fertilität***

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dupixent hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **Nebenwirkungen**

### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, Blepharitis und oraler Herpes.

In den Monotherapie-Studien lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, in der Placebo-Gruppe bei 1,9%, in der Gruppe, die Q2W (einmal alle zwei Wochen) mit Dupixent 300 mg behandelt wurde, bei 1,9% und in der Gruppe, die QW (einmal wöchentlich) mit Dupixent 300 mg behandelt wurde, bei 1,5%. In der Studie mit begleitender topischer Kortikosteroidtherapie lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, in der Gruppe mit

Placebo + TCS bei 7,6%, in der Gruppe mit Dupixent 300 mg Q2W + TCS bei 1,8% und in der Gruppe mit Dupixent 300 mg QW + TCS bei 2,9%.

### ***Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen***

Die Sicherheit von Dupixent wurde in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien und einer Dosisfindungsstudie bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bewertet. In diesen fünf Studien wurden 1.689 Studienteilnehmer subkutan mit Dupixent mit oder ohne begleitende TCS behandelt. Insgesamt wurden 305 Patienten mindestens ein Jahr lang mit Dupixent behandelt.

In Tabelle 3-24 sind die in den klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen gemäß der Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden Kategorien aufgeführt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 3-24: Liste der Nebenwirkungen

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Konjunktivitis Oraler Herpes
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis allergisch Augenjucken Blepharitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

### ***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

#### *Überempfindlichkeit*

Es wurden nach der Anwendung von Dupixent sehr selten Fälle von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen berichtet.

### *Eczema herpeticum*

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupixent-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei <1%. In der 52-wöchigen Studie mit Dupixent + TCS wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupixent + TCS behandelten Gruppe bei 0,2% der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9%.

### *Eosinophilie*

Eine vorübergehende Eosinophilie wurde bei <2% der Patienten, die mit Dupixent behandelt wurden, berichtet.

### *Infektionen*

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien lag der Anteil der Patienten, bei denen schwere Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 1,0% und in der Dupixent-Gruppe bei 0,5%. In der 52-wöchigen CHRONOS-Studie lag der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 0,6% und in der Dupixent-Gruppe bei 0,2%.

### *Herpes zoster*

Herpes zoster wurde in den 16-wöchigen Monotherapie-Studien in den Dupixent-Gruppen mit einer Häufigkeit <0,1% und in der Placebo-Gruppe mit einer Häufigkeit <1% berichtet. In der 52-wöchigen Studie mit Dupixent + TCS wurde Herpes zoster in der mit Dupixent + TCS behandelten Gruppe bei 1% der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo+ TCS bei 2%.

### *Immunogenität*

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupixent potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

ADA-Reaktionen (Anti-Drug Antibody) waren im Allgemeinen nicht mit einer Auswirkung auf die Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit von Dupixent assoziiert.

In der 52-wöchigen Studie hatten etwa 3% der Patienten in der Placebo-Gruppe und 2% der Patienten in der Dupixent-Gruppe ADA-Reaktionen, die länger als zwölf Wochen anhielten. Von diesen hatten 0,7% der mit Placebo behandelten und 0,2% der mit Dupixent behandelten Patienten neutralisierende Antikörperreaktionen, die im Allgemeinen nicht mit einem Wirksamkeitsverlust assoziiert waren.

Unter allen exponierten Patienten zeigten weniger als 0,1% eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war. Zudem trat bei einem Patienten eine Serumkrankheit und bei einem Patienten eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion auf (<0,1%), die mit hohen ADA-Titern assoziiert waren.



**Überdosierung**

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupixent. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und sofern diese auftreten, ist eine entsprechende symptomatische Behandlung umgehend einzuleiten.

**Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**Dauer der Haltbarkeit**

15 Monate.

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen maximal 14 Tage lang bei einer Raumtemperatur von bis zu 25°C gelagert werden. Nicht über 25°C lagern. Wenn Sie den Umkarton dauerhaft aus dem Kühlschrank entnehmen müssen, notieren Sie das Datum der Entnahme in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton. Sobald Dupixent aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss es innerhalb von 14 Tagen verwendet oder verworfen werden.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**Art und Inhalt des Behältnisses**

2 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus Typ-1-Glas mit automatischem Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12.7 mm (½-Zoll)-Edelstahlkanüle.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze sind in der Packungsbeilage enthalten.

Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend und farblos bis blassgelb sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.

Nach der Entnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur angenommen hat.

Die Fertigspritze weder Hitze noch direktem Sonnenlicht aussetzen und nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln. Das Behältnis für Kinder unzugänglich aufbewahren.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (EMA, 2017a). Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der atopischen Dermatitis erfahrenen Arzt begonnen werden (sanofi-aventis groupe, 2017).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertenden Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen, . Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Dupixent<sup>®</sup> liegt kein Annex IV des EPAR vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend, da für Dupixent<sup>®</sup> kein Annex IV des EPAR vorliegt.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen*

*Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung für Dupixent ergeben sich aus dem EPAR (EMA, 2017b):

Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Systemische Überempfindlichkeit (einschließlich Ereignisse, die mit Immunogenität assoziiert waren)	Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Maligne Erkrankungen	Keine	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei pädiatrischen Patienten > 18 Jahren	Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften	Keine
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit	Keine
Ereignisse, die mit einer Konjunktivitis in Zusammenhang stehen	Fachinformation Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
Auswirkung von Dupilumab auf die Sicherheit vom Impfungen mit Lebendimpfstoffen	Fachinformation Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen	Keine

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Informationsquelle wurden die aktuelle Fachinformation von Dupixent® (Stand September 2017) (sanofi-aventis groupe, 2017) und der EPAR (EMA, 2017b) inklusive Anhang I und IIb (EMA, 2017a) verwendet.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] EMA. 2017a. EPAR Dupixent - Product Information. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004390/WC500236507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004390/WC500236507.pdf) [Aufgerufen am 24.10.2017].
- [2] EMA. 2017b. EPAR Dupixent. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004390/WC500236509.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004390/WC500236509.pdf) [Aufgerufen am 24.10.2017].
- [3] sanofi-aventis groupe 2017. Fachinformation Dupixent® Stand: September 2017.