

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dupilumab (Dupixent®)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### **Modul 3 C**

*Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer  
Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, 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

Stand: 28.08.2019

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                 | Seite    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                                                                                | <b>3</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                                                                                              | <b>5</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                                                                                                                              | <b>6</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>                                                                                                                               | <b>8</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                                                                                        | 9        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                                                                                       | 10       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                                                                         | 10       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....                                                                                                          | 13       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....                                                                                                                                     | 13       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....                                                                                                       | 14       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....                                                                                                | 14       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....                                                                                                                     | 23       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....                                                                                                                | 28       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                                                          | 36       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen .....                                                                                       | 48       |
| 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....                                                                                                                                     | 48       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                                                                                           | 55       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....                                                                                                                                        | 55       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie .....                                                                  | 59       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie .....                                                                       | 63       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....                                                                                                          | 69       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....                                                                                                                                     | 73       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....                                                                                                                                      | 75       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....                                                                                                          | 76       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....                                                                                                                                     | 77       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                                                                                   | 79       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....                                                                                                                | 79       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....                                                                                                                                | 88       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels .....                                                                        | 88       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....                                                                                                                              | 89       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                                                                         | 89       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....                                                                                                          | 90       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....                                                                                                                                     | 90       |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen<br>Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b<br>Satz 5 SGB V ..... | 91       |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....                                                                                                                                     | 92       |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Seite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Beispiele für Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis .....                                                                                                                                                      | 23           |
| Tabelle 3-2: Berechnung der Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren für das Jahr 2015 auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse.....                                                           | 30           |
| Tabelle 3-3: Hochrechnung auf die Anzahl der an atopischer Dermatitis erkrankten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2015 .....                                           | 30           |
| Tabelle 3-4: Unsicherheitsfaktoren relevanter Quellen zur Ableitung der Prävalenz und Inzidenz .....                                                                                                                                  | 34           |
| Tabelle 3-5: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für Inzidenz und Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren in Deutschland ...                                                      | 35           |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                                                                                                     | 36           |
| Tabelle 3-7: Einteilung der Arzneimittel zur Therapie der atopischen Dermatitis in Arzneimittel-Kategorien.....                                                                                                                       | 39           |
| Tabelle 3-8: Algorithmus zur Einordnung patientenindividueller Therapieverläufe in Therapieklassen.....                                                                                                                               | 39           |
| Tabelle 3-9: Anteile der Therapieklassen und Ableitung der Zielpopulation für Dupilumab für die GKV-Population (Patienten mit rezeptpflichtiger Fertigarzneimittelverordnung und Magistralrezepturen) .....                           | 44           |
| Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....                                                         | 48           |
| Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                                     | 56           |
| Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                             | 58           |
| Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                         | 60           |
| Tabelle 3-14: Körpermaße nach Altersklassen .....                                                                                                                                                                                     | 62           |
| Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                                                                                                    | 63           |
| Tabelle 3-16: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                                                                                        | 67           |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                        | 70           |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....                                                                                                                                                         | 72           |
| 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) ..... | 72           |

|                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....      | 74 |
| Tabelle 3-21: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis .....                                   | 79 |
| Tabelle 3-22: Liste der Nebenwirkungen bei atopischer Dermatitis.....                                                                                          | 84 |
| Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung .....                                                                                                            | 89 |
| Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... | 91 |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                | <b>Seite</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Stufentherapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Kindern (< 18 Jahren) Quelle: [6] .....                                                                               | 11           |
| Abbildung 2: Das Immunsystem bei atopischer Dermatitis (nicht-läsionaler, akuter und chronischer Zustand) .....                                                                                                | 16           |
| Abbildung 3: Hautschnitte nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung .....                                                                                                                                                 | 17           |
| Abbildung 4: Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis .....                                                                                                                                                  | 18           |
| Abbildung 5: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der atopischen Dermatitis auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse innerhalb der entsprechenden Altersgruppe (L20.-basierte Diagnosen, Jahr 2015) ..... | 32           |
| Abbildung 6: Exemplarische Darstellung longitudinaler Therapieverläufe und deren Zuordnung zu Therapieklassen I bis V (siehe Tabelle 3-8) .....                                                                | 42           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                 |
|------------------|------------------------------------------------------------------|
| AD               | Atopische Dermatitis                                             |
| ADA              | Anti-Drug Antibody                                               |
| ADHS             | Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung               |
| AM               | Arzneimittel                                                     |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                          |
| 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                                               |
| 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                                      |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung                                  |
| HOME             | Harmonising Outcome Measures for Eczema                          |
| ICD-10           | International Classification of Diseases                         |
| IFN- $\gamma$    | Interferon $\gamma$                                              |
| IGA              | Investigator's Global Assessment                                 |
| IgE              | Immunglobulin E                                                  |
| 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              | Orale (systemische) Glukokortikosteroide ( <i>Oral Corticosteroids</i> )                  |
| OX40L            | OX40 Ligand                                                                               |
| PASI             | Psoriasis Area and Severity Index                                                         |
| POEM             | Patient-Oriented Eczema Measure                                                           |
| 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 ( <i>Thymus and Activation-Regulated Chemokine</i> ) |
| TCI              | Topische Calcineurininhibitoren                                                           |
| TCS              | Topische Glukokortikosteroide ( <i>Topical Corticosteroids</i> )                          |
| Th2-Zellen       | Typ-2-T-Helferzellen                                                                      |
| TSLP             | Thymic Stromal Lymphopoietin                                                              |
| UK               | United Kingdom                                                                            |
| 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®) ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1, 2].

Für dieses Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vorthherapie, als zVT bestimmt [3]. Dabei sollen, unter Beachtung des Zulassungsstatus, folgende Therapien berücksichtigt werden:

- Topische Glukokortikosteroide der Klassen II bis IV
- Tacrolimus (topisch)
- 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 31. Januar 2019 fand unter der Vorgangsnummer 2018-B-256 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Dabei wurde wie bei den Erwachsenen [4] ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet bei Jugendlichen benannt [3]. Der Festlegung des G-BA wird im Dossier gefolgt und die Umsetzung in der Zulassungsstudie im Folgenden kurz erläutert.

Die deutsche und die europäische konsensbasierte Leitlinie empfehlen bei der Therapie der atopischen Dermatitis explizit die Verwendung eines Stufenschemas (Abbildung 1), wobei die entsprechenden Therapieoptionen nach Schweregrad, Lokalisation und evtl. Begleiterkrankungen oder medikamentösen Wechselwirkungen individuell eskaliert werden [5, 6].

**(a) Treatment recommendation for atopic eczema: adult**

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

**SEVERE:  
SCORAD >50 / or  
persistent eczema**

Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A <sup>2</sup>, short course of oral glucocorticosteroids <sup>2</sup>, dupilumab <sup>1,2</sup>, methotrexate <sup>3</sup>, azathioprin <sup>3</sup>, mycophenolate mofetil <sup>3</sup>; PUVA <sup>1</sup>; alitretinoin <sup>1,3</sup>

**MODERATE:  
SCORAD 25-50 / or  
recurrent eczema**

Proactive therapy with topical tacrolimus <sup>2</sup> or class II or class III topical glucocorticosteroids <sup>3</sup>, wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy

**MILD:  
SCORAD <25 / or  
transient eczema**

Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II <sup>2</sup> or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors <sup>2</sup>, antiseptics incl. silver <sup>2</sup>, silver coated textiles <sup>1</sup>

**BASELINE:  
Basic therapy**

Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

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

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

**SEVERE:  
SCORAD >50 / or  
persistent eczema**

Hospitalization, systemic immunosuppression: cyclosporine A <sup>3</sup>, methotrexate <sup>3</sup>, azathioprin <sup>3</sup>, mycophenolate mofetil <sup>1,3</sup>

**MODERATE:  
SCORAD 25-50 / or  
recurrent eczema**

Proactive therapy with topical tacrolimus <sup>2</sup> or class II or III topical glucocorticosteroids <sup>3</sup>, wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm) <sup>1</sup>, psychosomatic counseling, climate therapy

**MILD:  
SCORAD <25 / or  
transient eczema**

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

**BASELINE:  
Basic therapy**

Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

Abbildung 1: Stufentherapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Kindern (< 18 Jahren)

Quelle: [6]

Zur Verdeutlichung der Individualität der Behandlung der atopischen Dermatitis werden die Therapieoptionen in den einzelnen Stufen kurz erläutert. Von besonderer Wichtigkeit ist in Stufe 1 und für alle weiteren Krankheitsstufen die Basistherapie mit Hautpflegeprodukten (Emollienten), die bei sorgfältiger Anwendung die Barrierefunktion der Haut bereits erheblich

verbessern kann. Ab der Stufe 2 kommen beim Auftreten von Ekzemen topische Glukokortikosteroide (TCS) und/oder topische Calcineurininhibitoren (TCI) unter Berücksichtigung des Nutzen-Risikoprofils zum Einsatz. In den Stufen 3 bis 4 wird eine kurzfristige Therapieeskalation mit Steigerung der Wirkstärke gemäß dem lokalen Schweregrad, der Lokalisation und dem Patientenalter empfohlen. Eine dauerhafte Anwendung von TCS wird mit Verweis auf das Nutzen-Risikoprofil von Glukokortikoiden nicht empfohlen [5]. In Ausnahmefällen, z. B. bei therapieresistenten, persistierenden, schwer ausgeprägten Ekzemen, kann bei Jugendlichen in der Stufe 4 eine Anwendung von systemischen Therapieoptionen, wie Ciclosporin erwogen werden. Laut Fachinformation wird die Anwendung von Ciclosporin außerhalb der Transplantationsindikation bei Kindern unter 16 Jahren nicht empfohlen [7]. Von Experten und den Leitlinien wird Ciclosporin als Off-Label-Therapieoption bei unter 18-Jährigen angesehen [5, 8, 9]. Dies bestätigen die im Abschnitt 3.2.3 dargestellten GKV-Routinedatenanalysen, die darauf hindeuten, dass Ciclosporin in der Praxis in dieser Altersgruppe kaum Anwendung zu finden scheint. In dem beschriebenen Untersuchungszeitraum der Analyse wurde keine Verordnung von Ciclosporin erfasst.

In der für die frühe Nutzenbewertung relevanten Studie AD-1526 bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab (subkutane Injektion) im Vergleich zu Placebo (Scheininjektion) untersucht. In beiden Studienarmen erhielten die Patienten eine begleitende Basistherapie gemäß Stufe 1 der oben zitierten Leitlinien und zusätzlich die Möglichkeit zur Anwendung einer Rescue-Therapie nach Maßgabe des Arztes. Diese Form der Rescue-Therapie konnte patientenindividuell sowohl beim Auftreten von Ekzemen als auch bei ausbleibender Verbesserung vom Arzt initiiert werden. Bei unzureichender Antwort auf topische Rescue-Therapien (nach 7 Tagen) standen den Patienten zusätzlich systemische Therapien zur Verfügung.

Die vom G-BA festgelegte zVT (patientenindividuell optimiertes Therapieregime) wird daher in der Studie als leitliniengerechte Hintergrund- und Rescue-Therapie bei Jugendlichen umgesetzt und bildet den Versorgungsalltag jugendlicher Patienten adäquat ab.

*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 der 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 Niederschriften zu Beratungsgesprächen [3, 4], die Fachinformationen von Dupilumab (Dupixent®) [1, 2] und Ciclosporin [7] sowie die deutsche und europäische konsensbasierte Leitlinie herangezogen [5, 6].

### 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. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-256 Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-147 Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis.
5. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges; 14(1):e1-75.
6. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol; 32(5):657-82.
7. Novartis Pharma GmbH (1997): Sandimmun Optoral Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 07.2015 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A (2014): The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. Deutsches Arzteblatt international; 111(29-30):509-20, i.
9. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol; 32(6):850-78.

### 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.*

#### Überblick über die Erkrankung der atopischen Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD; weitere geläufige Bezeichnungen sind Neurodermitis, endogenes Ekzem, atopisches Ekzem) ist eine chronische, nicht ansteckende, entzündliche Hauterkrankung [1, 2]. Meist verläuft sie schubweise mit unterschiedlicher Dauer und Schwere der Schübe, manchmal auch kontinuierlich.

Der hohe Leidensdruck bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist vor allem durch den chronischen beziehungsweise chronisch-rezidivierenden Juckreiz geprägt; auch durch Stigmatisierung z.B. aufgrund der sichtbaren Hautläsionen und des häufigen Kratzens. Zusätzlich können verschiedene Einschränkungen im Sozialleben in erheblichem Maße zum Leidensdruck beitragen. Gemeinsam mit Nahrungsmittelallergien, Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis (Heuschnupfen) gehört sie zum sogenannten atopischen Formenkreis.

Menschen jeden Alters können an atopischer Dermatitis leiden, besonders häufig ist sie allerdings bei Kindern. Bei jedem Patienten sind das Erscheinungsbild, die Lokalisation und Ausprägung der Hautekzeme individuell sehr unterschiedlich. Bei Jugendlichen und Erwachsenen bilden sich Ekzeme vornehmlich an den Beugeseiten der Extremitäten, im Gesicht, am Hals und am Rücken sowie an Oberarmen, Händen und Füßen [1, 3, 4].

Die relevante Zielpopulation für Dupilumab in diesem Nutzendossier umfasst jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Im folgenden Abschnitt wird das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis detailliert dargestellt und die Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes der Jugendlichen und Erwachsenen dargelegt.

#### Ätiologie und Pathogenese

Bei der Ätiologie und Pathogenese der atopischen Dermatitis spielen sowohl immunologische als auch epidermale Komponenten eine Rolle, die zudem durch genetische Prädisposition und umweltbedingte Auslösefaktoren beeinflusst werden [2].

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 [5, 6].

In gesunder Haut durchlaufen die Keratinozyten einen Differenzierungsprozess (Verhornung), dessen Verlauf von terminalen Differenzierungsfaktoren, z. B. Loricrin und Filaggrin, gesteuert wird. 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 [7]. Filaggrin ist ein keratinbindendes Strukturprotein, welches durch Aggregation der Keratinfilamente eine wichtige Rolle im Verhornungsprozess von Keratinozyten spielt [8]. In den letzten Jahren wurde insbesondere die pathogenetische Rolle der Filaggrin-Loss-of-Function-Mutationen untersucht. Diese Mutationen führen zu Hautbarrieredefekten, einer verminderten lokalen mikrobiellen Abwehr und pH-Wert-Erhöhungen der Haut. Dadurch steigt das Risiko für eine Entstehung einer atopischen Dermatitis stark an [9].

Auf zellbiologischer Ebene findet ein komplexes Wechselspiel zwischen Haut- und Immunzellen, Zytokinen, Chemokinen und anderen Faktoren statt. Generell ist die atopische Dermatitis in allen Altersgruppen 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 [10]. Eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis wird dabei den proinflammatorischen Zytokinen Interleukin 4 (IL-4) und IL-13 zugeschrieben, die hauptsächlich von Th2-Zellen gebildet werden (Abbildung 2).

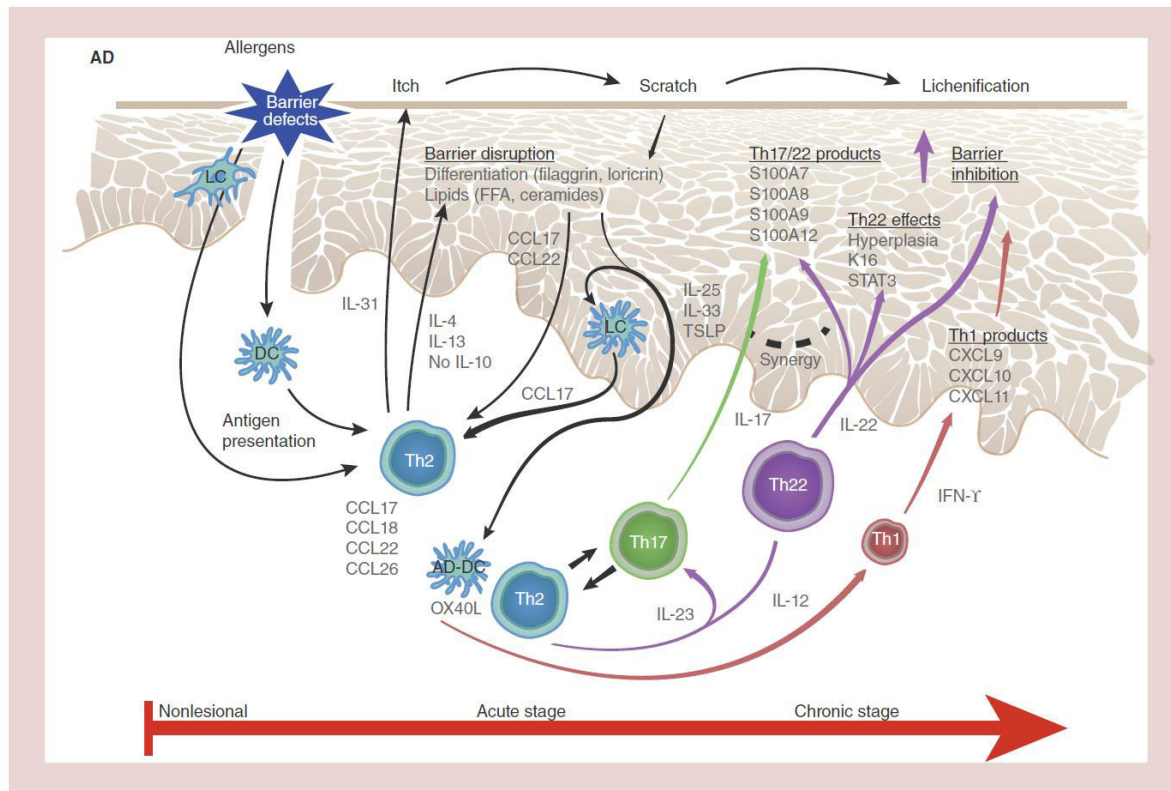


Abbildung 2: Das Immunsystem bei atopischer Dermatitis (nicht-läsionaler, akuter und chronischer Zustand)

Quelle: [10]

AD: Atopische Dermatitis; CCL: Chemokin Ligand; CXCL: C-X-C-motif Ligand; DC: Dendritische Zelle; FFA: Freie Fettsäuren; IFN-γ: Interferon γ; 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 [10, 11]. Gleichzeitig inhibiert IL-4 die Expression des hierzu antagonistischen, antiinflammatorischen IL-10 [12]. 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. Durch die Überexpression von IL-4 und IL-13 in Kombination mit dem Fehlen von IL-10 wird die Bildung der Differenzierungsfaktoren Filaggrin und Loricrin, inhibiert, was zu Defekten in der Hautstruktur führt [13, 14]. Dies wird noch dadurch verstärkt, dass IL-4 und IL-13 die Synthese von Lipiden (z. B. Ceramiden) vermindern [14], welche einen Großteil des interzellulären Bestandteils des *Stratum corneum* ausmachen.

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 [15]. In der Folge kommt es zudem durch die Expression proteolytischer Enzyme durch *S. aureus* zu einer weiteren Beeinträchtigung der Schutzfunktion der Haut [15]. 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 [16].

Abbildung 3 vergleicht Gewebsschnitte von läsionaler und nicht läsionaler Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis sowie von gesunder Haut. 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 [17].



Abbildung 3: Hautschnitte nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Abbildung modifiziert nach [16]

Verwendung der Bilder mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Die Ätiologie und Pathogenese der atopischen Dermatitis sind vielfältig. Sowohl genetische Prädisposition (z. B. Hautbarrieredefekte, Störungen des angeborenen und adaptiven

Immunsystems) als auch umweltbedingte Auslösefaktoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und beim Verlauf der atopischen Dermatitis.

In der Literatur finden sich keine Anhaltspunkte für wesentliche Unterschiede zwischen Jugendlichen und Erwachsenen.

### ***Klinisches Erscheinungsbild***

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 [2, 18, 19]. Dabei variieren die Exazerbationen in Bezug auf Dauer und Schwere.

Die Hauterscheinungen der atopischen Dermatitis können je nach Stadium (akut oder chronisch), nach Lebensalter und auch patientenindividuell verschieden sein. Bei Jugendlichen und Erwachsenen kommt es neben den typischen Beugenekzemen häufig zu Ekzemen im Bereich der Augenlider und des Halses sowie in Abhängigkeit von hautbelastenden Tätigkeiten zu Handekzemen. [1, 3, 4, 20].

Die Erkrankung ist charakterisiert durch gerötete, nässende und stark juckende Läsionen, die sich in Phasen der Exazerbation verschlechtern und im weiteren Verlauf chronifizieren können (Abbildung 4). Chronische Läsionen zeichnen sich durch trockene, schuppige und sichtbar verdickte (lichenifizierte) Haut aus. Die Lichenifikation ist eine Folge des häufigen Kratzens („Itch-Scratch-Cycle“) [17].



Abbildung 4: 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 [1].

Der teilweise als unerträglich beschriebene Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und kann zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen [2, 21-23]. 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 [22]. 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 [21].

Bei vielen Patienten manifestieren sich die Ekzeme an sichtbaren Stellen; am häufigsten sind Kopf und Hals betroffen [24]. Zuberbier *et al.* zeigen in einer Studie an 2.002 Patienten über alle Altersklassen hinweg (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.

Zusammenfassend sind die charakteristischen klinischen Merkmale der Erkrankung bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar, auch wenn das klinische Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis patientenindividuell unterschiedliche Merkmale aufweisen kann.

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

Oft steht die atopische Dermatitis am Beginn des sogenannten „atopischen Marsches“. Kinder mit atopischer Dermatitis leiden später häufig an anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie Nahrungsmittelallergien, allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale [2, 17, 25]. Diese stellen die klassischen Komorbiditäten der atopischen Dermatitis dar. Auch *Ichthyosis vulgaris*, eine vererbte Verhornungsstörung der Haut, kann im Zusammenhang mit atopischer Dermatitis als dermatologische Komorbidität auftreten [2].

Mehrere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen atopischer Dermatitis und psychischen Erkrankungen. Beispielsweise untersuchten Yaghmaie *et al.* an 91.642 Kindern und Jugendlichen den Einfluss einer bestehenden atopischen Dermatitis auf mentale Komorbiditäten. Patienten aller Altersgruppen bis einschließlich 17 Jahren mit atopischer Dermatitis sind signifikant häufiger depressiv und ängstlich als gesunde Kontrollgruppen, was Folge des zuvor beschriebenen Leidensdrucks sein kann. Auch zeigte sich neben Depressionen und Ängstlichkeit ein signifikant erhöhtes Risiko für Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Autismus [26].

Ähnlich sieht das Bild bei Erwachsenen aus. In einer europäischen Studie litten beispielsweise etwa 10 % der erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis unter klinischen Depressionen, ca. 17 % unter Angst [27]. In einer deutschen Fall-Kontroll-Studie wurde gezeigt, dass atopische Dermatitis assoziiert ist mit schizophrenen, affektiven, neurotischen, somatoformen und Belastungsstörungen sowie Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen. Die Ergebnisse der Studie deuten auf eine Verbindung zwischen dem Schweregrad der atopischen Dermatitis und dem Auftreten der psychischen Störungen hin [28].

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 [2, 29]. 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 [2, 29].

#### *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 [17]. 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 atopischen 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 [2, 25].

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 [2, 30]. 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 [25].

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 [25].

#### *Extrinsische versus intrinsische Form*

Es gibt nach heutiger Auffassung zwei Varianten der atopischen Dermatitis, eine extrinsische (allergenabhängige) und eine intrinsische (allergenunabhängige) 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. Kinder, die in den ersten Lebensjahren zunächst der selteneren intrinsischen Form zugeordnet wurden, entwickeln häufig später doch IgE-Antikörper [31].

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 [32].

#### *Schweregrad*

Um den Schweregrad der atopischen Dermatitis zu bestimmen, werden zahlreiche Hautscores verwendet [2, 19, 25]. Manche enthalten neben objektiv erfassbaren Symptomen auch Angaben zum subjektiven Empfinden. Im Folgenden werden beispielhaft die am häufigsten verwendeten Hautscores beschrieben [33]. 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 objektiven und subjektiven Schweregrades der atopischen Dermatitis, das 1993 von der European Task Force on Atopic Dermatitis entwickelt wurde [33, 34]. 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 zur Beurteilung der Psoriasis. Er ermittelt die objektive Krankheitsschwere, indem flächenhaftes Ausmaß und Intensität der Hautveränderungen in vier Körperbereichen bestimmt und miteinander verrechnet werden [35, 36]. 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 [37].

- 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 [38]. Der IGA ist einfacher zu verwenden als andere Hautscores und wird hauptsächlich bei klinischen Studien herangezogen [2].

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

- (C)DLQI

Der (C)DLQI ist ein validierter Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen [39, 40]. 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 [41, 42]. Er wurde für Kinder und Erwachsene entwickelt, um das Ausmaß der atopischen Dermatitis aus Sicht des Patienten zu erheben. Die maximale Punktzahl beträgt 28.

Der POEM wird von der HOME-Initiative als Hauptmessinstrument zum Therapieerfolg in Bezug auf patientenberichtete Symptome empfohlen [43].

In Anlehnung an das Stufentherapieschema (siehe Abbildung 1 auf Seite 11) sprechen die Leitlinien von einer milden Ausprägung bei leichten Ekzemen, von einer mittelschweren bei moderaten Ekzemen und von einer schweren atopischen Dermatitis bei persistierenden, schwer ausgeprägten Ekzemen [2, 19].

Die deutsche Leitlinie empfiehlt zur Objektivierung der Schweregradeinteilung die Verwendung der Schweregradscores SCORAD, EASI oder den einfacheren IGA, nennt jedoch keine quantitativen Grenzen zu Schweregraden oder Schwellenwerten [2]. Auch in der US-amerikanischen Leitlinie findet sich keine Definition der Schweregrade [25], während die aktuelle konsensbasierte Leitlinie der European Task Force on Atopic Dermatitis/European Academy of Dermatology and Venereology Eczema Task Force von 2018 eine Einteilung mittels SCORAD vorschlägt [19]. Andere Autoren empfehlen davon abweichend auch andere Erhebungsinstrumente wie EASI oder IGA. Tabelle 3-1 gibt eine Übersicht über mögliche Methoden zur Schweregradeinteilung.

Tabelle 3-1: Beispiele für Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis

| Schweregrad                                   | SCORAD [19]        | EASI [44] | EASI [45] | IGA <sup>a</sup> [38] |
|-----------------------------------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------------------|
| Clear (läsionsfreies Hautbild)                | n. v.              | 0         | 0         | 0                     |
| Almost clear (beinahe läsionsfreies Hautbild) | n. v.              | 0,1-1,0   | n. v.     | 1                     |
| Leicht                                        | < 25 <sup>b</sup>  | 1,1-7,0   | 0,1-5,9   | 2                     |
| Mittelschwer                                  | 25-50 <sup>c</sup> | 7,1-21,0  | 6,0-22,9  | 3                     |
| Schwer                                        | > 50 <sup>d</sup>  | 21,1-50,0 | 23,0-72   | 4                     |
| Sehr schwer                                   | 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. An dieser Stelle wird beispielhaft eine Skala von 0-4 Punkten dargestellt, wie sie auch in Studien mit Dupilumab verwendet wurde [46].  
b: Oder vorübergehendes Ekzem  
c: Oder rezidivierendes Ekzem  
d: Oder persistierendes Ekzem  
n. v.: nicht verwendet

### Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [47, 48].

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 chronische bzw. 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 [2].

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, das Patientenalter, die Jahreszeit sowie die häufig auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen durch den Einsatz von nur kurzzeitig anwendbaren Therapien (z. B. TCS der Klasse III und IV oder Ciclosporin) zu berücksichtigen sind, zeichnet sich der Therapiealltag durch eine häufige Anpassung der einzelnen Therapiebestandteile aus. Eine ohne enge zeitliche Beschränkung anwendbare Therapie mit gutem Sicherheitsprofil, wie sie Dupilumab darstellt, stand jugendlichen Patienten bisher nicht zur Verfügung.

Zur Beschreibung der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten werden die wesentlichen Elemente der deutschen und der europäischen konsensbasierten Leitlinie im Folgenden zusammengefasst. Nicht für jugendliche Patienten empfohlene oder aufgrund fehlender Datenlage nicht bewertete Therapieansätze werden dabei nicht berücksichtigt [2, 19, 49].

Um die Krankheitsschwere, als auch die individuellen Phasen im Krankheitsverlauf der atopischen Dermatitis ausreichend zu berücksichtigen, empfehlen die Leitlinien ein Therapieschema, welches die Schwere der Symptome in vier Stufen einteilt und eine Vielzahl individuell angepasster Maßnahmen beinhaltet (siehe Abbildung 1 auf Seite 11). Die Therapiemaßnahmen der nächsthöheren Stufe sind dabei jeweils zusätzlich zu den Maßnahmen der vorherigen Stufe vorgesehen.

#### ***Stufenschema Stufe 1 (trockene Haut)***

Neben der Vermeidung von Provokationsfaktoren (wie z. B. der Exposition mit Allergenen) empfehlen die Leitlinien 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 Leitlinien empfehlen die Anwendung der Basistherapie präventiv und auch bei fehlenden Zeichen der Entzündung über alle Stufen des Therapieschemas. Die Basistherapie mit Hautpflegeprodukten stellt einen der wichtigsten Bestandteile der Therapie dar und kann zur Einsparung von Glukokortikosteroid-Anwendungen führen.

#### ***Stufenschema Stufe 2 (Leichte Ekzeme)***

Zur medikamentösen First-Line-Therapie der atopischen Dermatitis empfehlen die Leitlinien die Anwendung niedrig potenter topischer Glukokortikosteroide (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 Leitlinien empfehlen daher an oben genannten Lokalisationen niedrig potente topische Calcineurininhibitoren (TCI) (Pimecrolimus) anstelle von TCS einzusetzen.

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

Für Patienten mit mittelschwer ausgeprägter atopischer Dermatitis, welche durch die oben beschriebenen Behandlungsoptionen keinen zufriedenstellenden Therapieerfolg erfahren,

empfehlen die Leitlinien zusätzlich zu den unter Stufe 1 und 2 genannten Maßnahmen den Einsatz höher potenter TCS und TCI (Tacrolimus). Sie führen 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 Leitlinien geben hier vor allem Hautatrophie, Teleangiektasien, Hautinfektionen, periorale Dermatitis, steroidinduzierte Rosazea, Striae distensae und Kontaktallergie gegen Glukokortikosteroide an. Des Weiteren können Hypopigmentierung und Akne auftreten [50]. Aufgrund des Sicherheitsprofils ist eine Reduktion des Einsatzes höher potenter TCS für den Patienten 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 Herpesinfektionen. Zudem wird ein mögliches onkogenes Potential bei langfristigem Einsatz von TCI diskutiert [2, 51, 52]. Eine abschließende Bewertung auf Basis der diesbezüglich zur Verfügung stehenden Evidenz ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht erfolgt.

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

Für erwachsene Patienten mit schweren Ekzemen, für welche sich durch Behandlungen, die im Therapieschema unter den Stufen 1 bis 3 genannt sind, keine zufriedenstellende Symptomminderung einstellt, können systemische Therapien wie Ciclosporin oder kurzzeitig angewendete systemische Glukokortikosteroide (OCS) in Frage kommen. Eine Anwendung bei unter 18-Jährigen wird allerdings nicht empfohlen und kann lediglich in Ausnahmefällen erwogen werden.

Unter Einsatz von OCS wurden gravierende unerwünschte Nebenwirkungen wie vorübergehende Wachstumsverzögerungen, Osteoporose, Abnahme der Hautdicke, Magenulzera, Cushing-Syndrom, Schwächung des Immunsystems und dadurch eine höhere Infektanfälligkeit und verlangsamte Wundheilung beobachtet [53]. Zudem gibt es Hinweise, dass es nach Absetzen von OCS zu einem Wiederauftreten und einer Intensivierung der Krankheitsschwere kommen kann (Rebound-Effekt) [54-56]. Die Leitlinien empfehlen daher, systemische Glukokortikosteroide lediglich zur Schubunterbrechung als Kurzzeittherapie einzusetzen und die Anwendung vorwiegend auf erwachsene Patienten zu beschränken.

Laut Fachinformation wird die Anwendung von Ciclosporin außerhalb der Transplantationsindikation bei Kindern unter 16 Jahren nicht empfohlen [57]. Von Experten und den Leitlinien wird Ciclosporin als Off-Label-Therapieoption bei unter 18-Jährigen angesehen [2, 3, 49]. Bezüglich des Sicherheitsprofils verweisen die Leitlinien 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 [55, 57]. Besondere Warnhinweise bestehen u. a. für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Infektionen, Lymphomen und anderen Malignomen [57].

Sowohl OCS 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.

### **Dupilumab adressiert den therapeutischen Bedarf für Patienten mit mittelschweren bis 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 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 [2, 26, 58]. Weitere Erhebungen ergaben, dass die Symptomatik der atopischen Dermatitis bei vielen Patienten so stark ausgeprägt ist, dass erhebliche Auswirkungen auf die Schlafqualität, die Lebensqualität, das Alltagsleben sowie das Schul-/Berufsleben berichtet wurden [2, 21, 24, 59]. Die Lokalisation und der Schweregrad der klinischen Ausprägung können zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Ausübung bzw. der Wahl eines Berufes führen. Arbeiten in feuchter Umgebung, starke Hautverschmutzung, vielfaches Händewaschen sowie der häufige Umgang mit hautreizenden Stoffen sollten vermieden werden [3].

Diese Beobachtungen legen nahe, dass das derzeit zur Verfügung stehende Therapiespektrum bei weitem nicht ausreicht, die Symptomatik schwererer Verlaufsformen der atopischen Dermatitis zufriedenstellend zu kontrollieren.

Für jugendliche Patienten, die in nicht ausreichender Weise auf die zugelassenen, hauptsächlich topischen, Arzneimittel ansprechen, diese aufgrund von Unverträglichkeiten, Alterseinschränkungen oder Kontraindikationen nicht anwenden können oder aufgrund der zeitlichen Begrenzungen in der Anwendungsdauer absetzen müssen, stehen damit derzeit keinerlei weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Dieser Umstand verdeutlicht, wie hoch der therapeutische Bedarf nach indikationsspezifischen, langfristig anwendbaren, effektiven und sicheren Therapeutika für diese Population ist [60].

Die Leitlinien führen 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 jugendliche Patienten, die eine systemische Therapie benötigen. Für diese Jugendlichen besteht ein erheblicher Leidensdruck, insbesondere durch den stigmatisierenden Aspekt der Erkrankung, den oft unerträglichen Juckreiz und die damit einhergehende Schlaflosigkeit sowie durch Auswirkungen auf Schule/Arbeit und Sozialkontakte bis hin zu schweren psychischen Beeinträchtigungen und Depressionen.

Mit der Zulassungserweiterung des vollhumanen Antikörpers Dupilumab werden nun die bestehenden Therapiemöglichkeiten um einen Wirkstoff ergänzt, der erstmals eine längerfristige systemische Therapie ermöglicht und damit den therapeutischen Bedarf dieser schwer zu behandelnden jugendlichen Population adressiert.

### **Zusammenfassung**

Trotz diverser, vornehmlich topisch angewandeter Therapieoptionen, die im Wesentlichen auf Symptomlinderung abzielen, ist bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bislang kein dauerhafter zufriedenstellender Therapieerfolg zu erreichen.

Der Leidensdruck dieser jungen Patienten ist aufgrund der schweren klinischen Symptomatik, der Chronizität der Erkrankung und der durch die Krankheit verursachten Einschränkungen groß. Im Vordergrund steht der oft unerträgliche Juckreiz und die damit einhergehenden Schlafstörungen, die zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen.

Aufgrund der pathophysiologisch ähnlichen Mechanismen steht die atopische Dermatitis oft am Anfang des sogenannten „atopischen Marsches“. Kleinkinder mit AD leiden später im Leben häufig an den klassischen Komorbiditäten, wie Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und Nahrungsmittelallergien, die zusätzlich zum Leidensdruck der Jugendlichen beitragen können. Eine frühzeitige effektive Intervention bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis kann den natürlichen Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen [60].

Die Chronizität der atopischen Dermatitis macht zudem eine Behandlung oft über Jahre oder Jahrzehnte hinweg notwendig. Gerade für jugendliche Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Verlaufsform stehen hierfür oft keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung. Eine längerfristige Therapie mit stark wirksamen TCS der Klassen III bis IV oder häufige Anwendungen der Off-Label-Systemika sind aufgrund der bekannten Nebenwirkungen und des oft eintretenden Rebound-Effekts obsolet.

Für jugendliche Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, bei denen die Besserung unter leitliniengerechter Therapie ausbleibt, ist der therapeutische Bedarf für eine wirksame Langzeittherapie mit gutem Sicherheitsprofil besonders hoch. Durch die bessere Kenntnis der zugrundeliegenden Mechanismen der AD gelingt es nun, gezielt Signalwege der Schlüsselzytokine (IL-4 und IL-13) zu blockieren und damit selektiv einzelne

Aktivierungskaskaden des Immunsystems zu beeinflussen. Dupilumab, als spezifischer monoklonaler Antikörper ist derzeit die einzige zugelassene Behandlungsmöglichkeit, die diesen therapeutischen Bedarf decken kann.

### 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 bei Jugendlichen 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 [61, 62]. Ermittelt wurden sowohl die Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen, 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 [63-66]. Darüber hinaus wurde ein analoges Vorgehen auch im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Dupilumab in der Indikation der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen durch das IQWiG als prinzipiell geeignet anerkannt [67].

Auf Basis der Datenbankanalyse werden in diesem Abschnitt die Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren abgeleitet. Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse werden den Angaben aus der Literatur gegenübergestellt und Abweichungen diskutiert. Bei der Darstellung von Hochrechnungen auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgt zur Berücksichtigung von Unsicherheiten die Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls.

### GKV-Routinedatenanalyse

#### *Datenbasis*

Zur Herleitung versorgungsepidemiologischer Daten, die den Abschnitten zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Kostenberechnung des Dossiers zugrunde liegen, wurde eine Analyse von GKV-Routinedaten durchgeführt, welche auf Datensätzen von ca. 3 Mio. Versicherten aus insgesamt sechs gesetzlichen Krankenkassen basiert. Die dabei ermittelten absoluten und

relativen Häufigkeiten bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden im Anschluss auf die deutsche Gesamtpopulation hochgerechnet [61, 62].

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. Der Auswertungszeitraum erstreckt sich auf die Jahre 2012 bis 2015.

### **Methodik**

Die Berechnung der 12-Monats-Prävalenz basiert auf dem Zeitraum 2012 - 2015 der Forschungsdatenbank der Vilva Healthcare GmbH [61]. Es wurden jugendliche Versicherte im Alter von 12 bis 17 Jahren (bezogen auf das Jahr 2015) in die Analyse eingeschlossen, welche über alle 4 betrachteten Jahre durchgängig versichert gewesen sein mussten. Hieraus ergab sich eine Gesamtzahl von 36.931 in die Analyse eingeschlossenen Versicherten im Referenzjahr 2015.

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.

**Angaben zur Prävalenz auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse**

Tabelle 3-2: Berechnung der Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren für das Jahr 2015 auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse

| Bezeichnung der Population (Berichtsjahr 2015)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Patienten im Datensatz | Dokumentierte Diagnosestellungen <sup>a</sup> | 12-Monats-Prävalenz in der Datenbank <sup>b</sup> | Standardisierte 12-Monats-Prävalenz <sup>c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 36.931                 | 1.448                                         | 3,92 %                                            | 3,85 %                                           |
| Quelle: Auswertung anhand der Vilua Healthcare-Datenbank [61]<br>a: Umfasst L20. (atopisches (endogenes) Ekzem), L20.0 (Prurigo Besnier), L20.8 (sonstiges atopisches (endogenes) Ekzem) und L20.9 (atopisches (endogenes) Ekzem)<br>b: Die Angabe erfolgt in Form gerundeter Werte<br>c: Berücksichtigt wurde eine Bundeslandgruppen-, Alters- und Geschlechtsstandardisierung<br>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung |                        |                                               |                                                   |                                                  |

Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse ergibt sich die in Tabelle 3-2 dargestellte Prävalenz. Um Abweichungen zwischen der im Vilua Healthcare-Datensatz eingeschlossenen Versichertenstruktur und der Bevölkerungsstruktur in Deutschland zu berücksichtigen, wurde die Prävalenz hinsichtlich der Einflussgrößen Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppe standardisiert. Die standardisierte 12-Monats-Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren in Deutschland im Jahr 2015 beträgt demnach **3,85 %**. Hieraus ergeben sich durch Hochrechnung mit Hilfe der Daten des Statistischen Bundesamtes zur Größe der Gesamtbevölkerung des Jahres 2015 **180.470** (95 %-KI: 175.684; 185.256) jugendliche Erkrankte in Deutschland im Jahr 2015 (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Hochrechnung auf die Anzahl der an atopischer Dermatitis erkrankten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren 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> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren                                                                                                                                                                                                                                                       | 4.691.753             | 3,85 %                                                 | 180.470                      | 175.684 - 185.256       | 1,35 %                      |
| Quelle: Auswertung anhand der Vilua Healthcare-Datenbank [61]<br>a: Standardisierte 12-Monats-Prävalenz innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung<br>b: Berücksichtigt wurde eine Bundeslandgruppen-, Alters- und Geschlechtsstandardisierung<br>c: Die Angabe erfolgt in Form gerundeter Werte |                       |                                                        |                              |                         |                             |

**Angaben zur Prävalenz auf Basis weiterer Quellen**

Als weitere Quellen zur Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen in Deutschland wurden zwei relevante Publikationen identifiziert. Da es Hinweise darauf gibt, dass sich die Prävalenz selbst innerhalb Westeuropas stark unterscheidet, wurden nur Angaben zur Epidemiologie in Deutschland berücksichtigt. Bei den identifizierten Quellen handelt es sich zum einen um die Daten der zweiten Folgerhebung der Studie zur Gesundheit von Kindern

und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Welle 2, 2014 bis 2017) [68] und zum anderen um die Publikation einer GKV-Routinedatenanalyse [69]. Diese werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

KiGGS ist Bestandteil des Gesundheitsmonitorings am Robert Koch-Institut und beinhaltet unter anderem wiederholt durchgeführte und für Deutschland repräsentative Querschnitterhebungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren. Bislang wurden zwei KiGGS-Studien durchgeführt (KiGGS Welle 1 und 2) [68, 70]. KiGGS Welle 2, die aktuellere der KiGGS-Studien, fand von 2014 bis 2017 statt. Im Rahmen der Erhebung wurden Angaben zu allergischen Erkrankungen bei den Eltern erfragt; aus diesen Angaben wurden Lebenszeit- und 12-Monats-Prävalenzen allergischer Erkrankungen der Kinder und Jugendlichen abgeleitet [68]. Insgesamt wurden in der Indikation der atopischen Dermatitis Daten zu 14.722 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren erhoben. Es ergaben sich als 12-Monats-Prävalenzen 5,5 % (95 %-KI: 4,6; 6,5) für die Altersgruppe 11 bis 13 Jahre und 5,1 % (95 %-KI: 4,3; 5,9) für die Altersgruppe 14 bis 17 Jahre.

Die Analyse von Augustin *et al.* umfasst GKV-Versicherte im Alter unter 18 Jahren der Gmünder Ersatzkasse im Jahr 2009 [69]. In die Analyse gingen 293.181 Kinder und Jugendliche ein. Es wurden anhand von L20.-Diagnosen Prävalenzen von 8,7 % bei den Jugendlichen im Alter von 11 bis 13 Jahren und von 7,3 % im Alter von 14 bis 18 Jahren berichtet.

### ***Fazit zur Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen in Deutschland***

Auf Basis der bisher verfügbaren Quellen ergibt sich somit für die Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren eine Spanne von 5,1-8,7 %. Die Werte liegen damit etwas höher als der anhand der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Wert von 3,85 % (Tabelle 3-2).

Eine direkte Vergleichbarkeit der hier angeführten Erhebungen ist allerdings 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 GKV-Routinedatenanalyse von Sanofi vergleichbar.

So sind Erhebungen wie KiGGS, im Zuge derer ärztliche Diagnosen indirekt durch die Eltern der Patienten berichtet werden [68], 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 oder deren Eltern erfolgt in der Regel nicht [68, 70]. Bei entsprechenden Erhebungen kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass ärztliche Diagnosen in den Studien falsch wiedergegeben werden.

In der GKV-Routinedatenanalyse von Augustin *et al.* wurden die Daten einer einzelnen Krankenkasse (Gmünder Ersatzkasse mit 1,64 Mio. Versicherten) herangezogen, die bereits aus

dem Jahr 2009 stammen [69]. Die erhobenen Daten sind somit sowohl weniger repräsentativ als auch weniger aktuell als die für dieses Dossier durch Sanofi durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse (sechs Krankenkassen mit rund 3 Mio. Versicherten und Angaben zum Bezugsjahr 2015). Darüber hinaus sind der Publikation keine genaueren Angaben zur Diagnosestellung zu entnehmen; vermutlich reichte jedoch eine gesicherte Diagnose L20. im Jahr 2009 aus, um in die Analyse einzugehen. Dies könnte die höhere Prävalenz im Vergleich zu der durch Sanofi vorgelegten Analyse erklären.

Da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine chronische Erkrankung handelt, erachtet Sanofi den gewählten Ansatz, zwei gesicherte Diagnosen zur Einbeziehung in die Analyse zu fordern, als adäquat. Dies entspricht auch der Vorgehensweise bei der Ermittlung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA) der Krankenkassen [71].

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

Die Häufigkeit des Auftretens der atopischen Dermatitis variiert in Abhängigkeit des Alters. Kinder sind deutlich häufiger betroffen als Erwachsene [72]; dieser Trend einer abnehmenden Prävalenz mit zunehmendem Alter zeigt sich bereits bei den Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren [61] (Abbildung 5). Eine solche Altersstruktur wird durch die oben bereits erwähnten Quellen [68, 69] gestützt, die ebenso eine kontinuierliche Abnahme der Prävalenz mit zunehmendem Alter der Jugendlichen berichten.

Weibliche Jugendliche sind insgesamt etwas häufiger betroffen als männliche Jugendliche [61] (Abbildung 5).

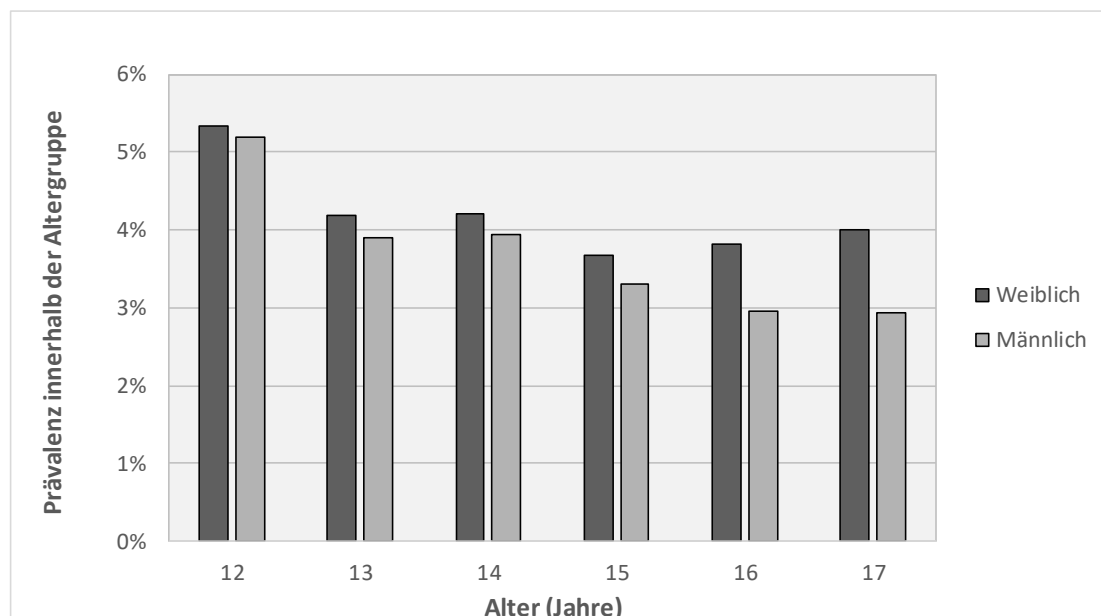


Abbildung 5: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der atopischen Dermatitis auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse innerhalb der entsprechenden Altersgruppe (L20.-basierte Diagnosen, Jahr 2015)

Quelle: Eigene Darstellung, Daten: Auswertung anhand der Vilva Healthcare-Datenbank [61]

**Angaben zur Inzidenz der atopischen Dermatitis**

Aus der Literatur konnte keine Quelle mit spezifischen Angaben zur Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen in Deutschland identifiziert werden. Daher wurden der Herleitung einer 12-Monats-Inzidenz Daten einer weiteren GKV-Routinedatenanalyse zugrunde gelegt, welche ebenfalls auf der Vilva Healthcare-Datenbank beruht [61]. 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 (2008 bis 2015) zugrunde gelegt. Es wurden nur solche Patienten in die Erhebung einbezogen, die über die 8 Vorjahre und das Berichtsjahr durchgängig versichert und beobachtbar waren. Die größte Sicherheit bei der Angabe der Inzidenz liegt somit dann vor, wenn Patienten nach 8 diagnosefreien Jahren im Jahr 8 eine, bzw. zwei L20.-Diagnosen erhalten haben (eine stationäre Diagnose oder zwei ambulante Diagnosen).

Nach 8 diagnosefreien Vorjahren erhielten im Jahr 2015 gerundet 0,409 % (95 %-KI: 0,369; 0,449) der jugendlichen Versicherten im Alter von 12 bis 17 Jahren die Diagnose atopische Dermatitis [61]. Ausgehend von insgesamt 4.691.753 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren in Deutschland im Jahr 2015 [61] entspricht dies einer Anzahl von **19.189** (95 %-KI: 17.333; 21.045) jährlichen Neuerkrankungen an atopischer Dermatitis unter Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren in Deutschland.

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

Zur Angabe der Prävalenz wurden GKV-Routinedatenanalysen sowie publizierte Quellen herangezogen. Aufgrund der Unterschiede in der Methodik der einzelnen Erhebungen ist eine unmittelbare Vergleichbarkeit der Quellen allerdings nicht gegeben. Es wird deshalb auf die Angabe eines quellenübergreifenden Prävalenzwertes verzichtet. Da die durch Sanofi beauftragte GKV-Routinedatenanalyse 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 GKV-Routinedatenanalyse abgeleitet und Unsicherheiten durch die Angabe von Konfidenzintervallen quantifiziert.

Zur Angabe der Inzidenz steht zudem mit der durch Sanofi beauftragten GKV-Routinedatenanalyse nur eine einzelne Quelle zur Verfügung, sodass Angaben zur Inzidenz mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden sind.

Weitere Unsicherheitsfaktoren, die sich im Zusammenhang mit den genannten Quellen zur Ableitung der Prävalenz und Inzidenz ergeben, sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Unsicherheitsfaktoren relevanter Quellen zur Ableitung der Prävalenz und Inzidenz

| Quellen                                                               | Unsicherheitsfaktoren                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Angaben aus GKV-Routinedatenanalysen anhand von Diagnosen nach ICD-10 | <p>Für dieses Dossier durchgeführte GKV-Routinedatenanalysen und Publikation von Augustin <i>et al.</i> [61, 69]</p> <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 4 Jahren (Prävalenz und Inzidenz [61])</li> <li>○ Zeitverzug von 10 Jahren (Prävalenz [69])</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 Querschnittserhebungen bzw. Befragungen                   | <p>KiGGS-Studie [68]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indirekte Berichterstattung durch die Eltern der Patienten</li> <li>• Keine direkt überprüfbaren ärztlichen Angaben zur Erkrankung</li> <li>• Aktualitätsgrad (Zeitverzug von 2 Jahren)</li> <li>• Verfügbarer Analysezeitraum</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 [73]. Dieser Trend war sowohl für Erwachsene, als auch für Kinder zu beobachten [70, 73, 74]: Während die Häufigkeit der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen über die letzten Jahre weitgehend konstant geblieben ist, gibt es bei Kindern und Jugendlichen womöglich sogar einen leichten Rückgang. In den zuvor bereits erwähnten KiGGS-Studien Welle 1 und 2 zeigte sich kaum Veränderung der ermittelten Prävalenzen zwischen den Jahren 2009-2012 (Welle 1) und 2014-2017 (Welle 2) [68, 70].

Geht man somit auch von einer konstanten Prävalenz bis zum Jahr 2024 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 2017 vorliegen, wird der Berechnung der Prävalenzentwicklung eine Prognose des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungsentwicklung zugrunde gelegt [75]. Tabelle 3-5 fasst die Prognosen des

Statistischen Bundesamtes für die Jahre 2016-2024 sowie die sich daraus ergebenden Auswirkungen auf die Zahl der jugendlichen Patienten mit atopischer Dermatitis in Deutschland zusammen.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung liegen keine Informationen vor, die eine sichere Prognose der Inzidenzentwicklung über das Jahr 2015 hinaus möglich machen würden. 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 0,409 % ausgegangen. Für die Jahre bis 2024 ergeben sich somit die in Tabelle 3-5 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 3-5: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für Inzidenz und Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren in Deutschland

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2016 <sup>a</sup> | 2017 <sup>a</sup> | 2018 <sup>b</sup> | 2019 <sup>b</sup> | 2020 <sup>b</sup> | 2021 <sup>b</sup> | 2022 <sup>b</sup> | 2023 <sup>b</sup> | 2024 <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren <sup>b,c</sup> (in Mio.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 4,7               | 4,6               | 4,5               | 4,5               | 4,5               | 4,5               | 4,5               | 4,5               | 4,6               |
| Prävalenz <sup>c,d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 180.950           | 177.100           | 173.250           | 173.250           | 173.250           | 173.250           | 173.250           | 173.250           | 177.100           |
| Inzidenz <sup>c,e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 19.223            | 18.814            | 18.405            | 18.405            | 18.405            | 18.405            | 18.405            | 18.405            | 18.814            |
| <p>Quelle: eigene Berechnung</p> <p>a: Für die Jahre 2016 und 2017 wurden als Berechnungsgrundlage die Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerung für die Altersstufen 12 bis 17 Jahre in Deutschland herangezogen. Abgerufen unter: <a href="https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/">https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/</a> [75].</p> <p>b: Für die Jahre 2018 bis 2024 wurde als Berechnungsgrundlage die Prognose der Bevölkerungsentwicklung (14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung) durch das Statistische Bundesamt für die Altersstufen 12 bis 17 Jahre unter Annahme einer moderaten Entwicklung und fortgesetzt hohen Zuwanderung zugrunde gelegt (Stand: Juli 2019). Verfügbar unter: <a href="https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/">https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/</a> [75].</p> <p>c: Die Angabe erfolgt in Form gerundeter Werte</p> <p>d: Unter Annahme einer unter Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) über die Jahre konstanten Prävalenz von 3,85 %</p> <p>e: Unter Annahme einer unter Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) über die Jahre konstanten Inzidenz von 0,409 %</p> |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der<br>Zielpopulation (inklusive<br>Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in<br>der Zielpopulation (inklusive<br>Angabe der Unsicherheit) |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dupilumab                                                 | 6.276 – 12.669                                                                       | 5.282 – 10.632                                                                           |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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®) ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Für eine systemische Therapie ihrer atopischen Dermatitis kommen gemäß Stufenschema der deutschen und der europäischen konsensbasierten Leitlinie solche Patienten in Frage, deren Erkrankung mit rezeptpflichtigen topischen Therapien (TCS oder TCI) nicht ausreichend kontrollierbar ist bzw. für die der Einsatz topischer Therapien in der für einen ausreichenden klinischen Effekt notwendigen Wirkstoffstärke nicht oder nicht mehr ratsam ist (siehe Abschnitt 3.1.2 und Abbildung 1) [2, 19, 76]. Da dieses Kriterium nicht alleine anhand eines gegebenen Schweregrades beurteilt werden kann, bieten die in Abschnitt 3.2.1 dargestellten allgemeinen Angaben zur Krankheitsschwere in Deutschland keine ausreichende Grundlage, die Zielpopulation für Dupilumab gezielt abzuleiten.

Für das vorliegende Dossier erfolgt somit die Ableitung der versorgungsrelevanten Zielpopulation anhand einer longitudinalen Auswertung von GKV-Routinedaten zur Bestimmung des Anteils der jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Die Datenbasis bildet erneut die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Forschungsdatenbank der Firma Viluva Healthcare [62]. Innerhalb der Population der Jugendlichen wird zunächst der Anteil der Patienten mit diagnostizierter atopischer Dermatitis bestimmt. Aus diesen Patienten werden wiederum nur solche berücksichtigt, die zusätzlich die Verordnung eines indikationstypischen Arzneimittels erhalten haben. Schließlich werden die Patientenanteile bestimmt, die auf Grund der ihnen verordneten indikationstypischen Arzneimittel gemäß Stufenschema für systemische Therapien in Betracht kommen. Im Folgenden wird die nach diesem grundsätzlichen Vorgehen bestimmte Zielpopulation für Dupilumab schrittweise hergeleitet und die zugrundeliegende Rationale begründet.

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

#### ***Patienten mit L20.-Diagnose***

Die Basispopulation der Analyse umfasst jugendliche Versicherte im Alter von 12 bis 17 Jahren, die innerhalb eines Zeitraumes von 2011 bis 2015 über mindestens 3 Jahre (2013 bis 2015) beobachtbar waren. Eine gesicherte Diagnose einer atopischen Dermatitis wurde angenommen, wenn die Patienten mindestens zwei ambulante L20.-Diagnosen (atopische Dermatitis) oder eine stationäre L20.-Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnose) besaßen. Als zusätzlicher Faktor wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen im dritten oder vierten Quartal 2015 und mindestens einmal in 2011, 2012 oder 2013 die Diagnosestellung erfolgt war. Hierdurch wurde sichergestellt, dass lediglich Patienten mit einem persistierenden Verlauf der Erkrankung berücksichtigt wurden.

Der relevante Datensatz enthält insgesamt 98.259 jugendliche Versicherte im Alter von 12 bis 17 Jahren, unter denen für **2.489** Patienten entsprechende Diagnosen nach den oben genannten Kriterien gestellt wurden. Dies entspricht einem Anteil von **2,53 %** [62].

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

Aus der ermittelten Anzahl Patienten mit 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 Fertigarzneimittelverordnung zur Therapie der atopischen Dermatitis (TCS, TCI oder systemische Therapie). Von diesen Patienten erhielten ein Teil überhaupt keine rezeptpflichtige Verordnung und der andere Teil ausschließlich Verordnungen von topischen Magistralrezepturen. Bei Patienten, die auf verschreibungspflichtige Arzneimittel nicht angewiesen zu sein scheinen, kann davon ausgegangen werden, dass diese Patienten an einer

leichten Form der Erkrankung leiden und daher nicht für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Wie Patienten ohne rezeptpflichtige Verordnung, können auch Patienten, die neben topischen Magistralrezepturen aktuell und in der Vergangenheit keine weitere systemische Intervention erhalten haben, nicht als geeignet für eine systemische Therapie angesehen werden. Zur Ableitung der Zielpopulation von Dupilumab werden daher diese Patienten 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.

Von 2.489 jugendlichen Patienten mit entsprechender Diagnose in 2015 erhielten **399** eine rezeptpflichtige Fertigarzneimittelverordnung. Dies entspricht einem Anteil von **16,0 %** an den Patienten mit L20.-Diagnose.

Somit hat der Großteil der in der GKV-Routinedatenanalyse eingeschlossenen jugendlichen Patienten mit L20.-Diagnose im 3. und 4. Quartal 2015 keine rezeptpflichtige Behandlung mit relevanten Fertigarzneimitteln erhalten. Von diesen Patienten wurden **622** Patienten jedoch mit topischen Magistralrezepturen behandelt [62]. Dies entspricht einem Anteil von **26,6 %** an den 2.489 Patienten mit L20.-Diagnose. Informationen zu Wirkstoffen und deren Stärke liegen nicht vor. Diese Patienten blieben demnach nicht unbehandelt, sondern erhielten lediglich keine relevante Fertigarzneimittelverschreibung. Wie oben erwähnt ist für diese Patienten aber davon auszugehen, dass die ausschließliche Anwendung topischer Magistralrezepturen zur Kontrolle ihrer Symptomatik ausreichend ist. Der überwiegende Teil dieser Patienten liegt demnach nicht im Anwendungsgebiet für Dupilumab.

### ***Einteilung in Therapieklassen anhand von Verordnungsmustern***

Wie oben beschrieben, werden in die Auswertung nur Patienten eingeschlossen, die innerhalb des Beobachtungszeitraums eine Diagnose gemäß der oben genannten Kriterien und eine für atopische Dermatitis relevante Verordnung erhalten haben. Da in GKV-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 [62]. Diese Verordnungsmuster wurden dann nach Wirkprinzip bzw. Wirkstärke in die folgenden drei Kategorien bzw. Subkategorien zugeordnet (siehe Tabelle 3-7):

1. Schwach wirksame TCS
2. Andere TCS sowie TCI (nach Wirkstärke 2a bis f, Tabelle 3-7)
3. Systemische Arzneimittel (systemische Glukokortikosteroide, Ciclosporin und Off-Label Systemika (Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil))

Die Grundgesamtheit der hier beschriebenen Auswertungen besteht analog der oben hergeleiteten Population aus jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit L20.-Diagnosen.

Tabelle 3-7: Einteilung der Arzneimittel zur Therapie der atopischen Dermatitis in Arzneimittel-Kategorien

| Therapielinie                                                                                                                                                                                                                                                          | 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 Sytemika, z. B. Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil |
| Quelle: Auswertung anhand der Vilva Healthcare-Datenbank [62]<br>a: gemäß ATC-Klassifikation<br>b: Ciclosporin wird im Falle mehrerer verabreichter Therapeutika als „stärkste“ Verordnung zur Kategorisierung herangezogen.<br>ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisch |              |                                                                         |

Zur Betrachtung des Ist-Zustandes wurde nun jeweils der letzte Verordnungsstand herangezogen. Der letzte Verordnungsstand ist dabei als „stärkste Verordnung“ im dritten oder vierten Quartal 2015 definiert. Die Stärke der einzelnen Medikationen kann Tabelle 3-7 entnommen werden, wobei Ciclosporin (Kategorie 3b) die stärkste Verordnung darstellt. Die Patienten wurden entsprechend dieser letzten Verordnung und etwaiger Vor-Verordnungen den Therapieklassen I bis V zugeordnet. Die Kriterien zur Einordnung in die einzelnen Therapieklassen sind in Tabelle 3-8 im Detail dargestellt. Abbildung 6 zeigt zudem exemplarisch einige Therapieverläufe und die jeweils daraus resultierende Einordnung in die zugehörige Arzneimittel-Kategorie.

Tabelle 3-8: Algorithmus zur Einordnung patientenindividueller Therapieverläufe in Therapieklassen

| Therapie-klasse | Zuordnungskriterien                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Medikament aus Kategorie 1, 2a, 2e oder 2f (2e und 2f auch in Kombinationstherapie miteinander möglich) im letzten Verordnungszustand 2015*</li> <li>Keine Medikation stärker als Kategorie 2 davor verabreicht</li> </ul> |
| <b>II</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Medikament aus Kategorie 2b oder 2c (auch in Kombination mit 2e oder 2f) im letzten Verordnungszustand 2015*</li> <li>Keine Medikation stärker als Kategorie 2 davor verabreicht</li> </ul>                                |

| Therapie-<br>klasse | Zuordnungskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>III</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikament aus Kategorie 3 im letzten Verordnungszustand 2015*</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>○ Kombination mit Medikament der Kategorie 3a möglich</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>○ Kombination mit Medikament der Kategorie 3a möglich</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>○ Kombination mit Medikament der Kategorie 3a möglich</li> <li>○ Medikamente der Kategorien 1, 2 und 3a können davor verabreicht worden sein</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>IV</b>           | <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*</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*</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*</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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Therapie-<br>klasse                                                                         | Zuordnungskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>V</b>                                                                                    | <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*</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*</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*</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> |
| <b>VI</b>                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• VIa               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Magistralrezeptur im letzten Verordnungszustand 2015*</li> <li>○ Medikamente der Kategorie 3a davor verabreicht</li> </ul> </li> <li>• VIb               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Magistralrezeptur im letzten Verordnungszustand 2015*</li> <li>○ Medikamente der Kategorie 3b davor verabreicht</li> </ul> </li> <li>• VIc               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Magistralrezeptur im letzten Verordnungszustand 2015*</li> <li>○ Medikamente der Kategorie 3c davor verabreicht</li> </ul> </li> <li>• VId               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Magistralrezeptur im letzten Verordnungszustand 2015*</li> <li>○ Hospitalisierung, Rehabilitationsmaßnahme oder UV-Therapie zurückliegend</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                         |
| Quelle: Auswertung anhand der Vilua Healthcare-Datenbank [62]<br>*: Umfasst Q3 und Q4 2015. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

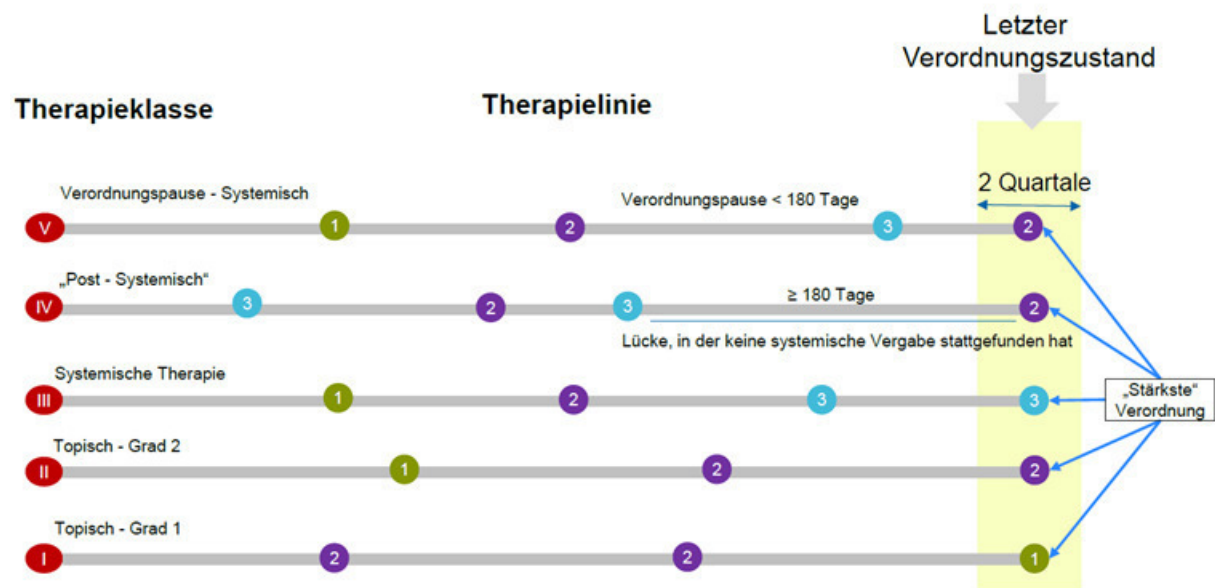


Abbildung 6: Exemplarische Darstellung longitudinaler Therapieverläufe und deren Zuordnung zu Therapieklassen I bis V (siehe Tabelle 3-8)

### Darstellung der Patientenzahlen der jeweiligen Subkategorien und Ableitung der Zielpopulation

Hatten Patienten bisher lediglich Verordnungen der Therapieklasse I (schwach oder mittelstark wirksame TCS, TCI) erhalten, wird davon ausgegangen, dass für diese Patienten 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 [2].

Hatten Patienten Verordnungen der Therapieklasse II (stark bis sehr stark wirksame TCS, auch in Kombination mit TCI) erhalten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass für diese Patienten eigentlich eine systemische Therapie in Betracht gekommen wäre und eine solche Behandlung lediglich in Ermangelung zugelassener und empfohlener Therapiealternativen bei Jugendlichen ausblieb. Dementsprechend wird bei diesen Patienten zusätzlich geprüft, ob es sich um Patienten mit einem vergleichsweise schweren Verlauf der Erkrankung handelt. Dies wird angenommen, wenn ein Patient mindestens zweimal jährlich eine Verordnung der Therapieklasse II erhalten hatte oder eine Hospitalisierung oder Rehabilitationsmaßnahme im Beobachtungszeitraum verzeichnet worden war. Liegt keiner dieser Fälle vor, so wird ein vergleichsweise leichter Verlauf angenommen und davon ausgegangen, dass diese Patienten nicht für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Die Patienten mit schwerem Verlauf innerhalb von Therapieklasse II werden als Teil der Indikation von Dupilumab angesehen.

Dieser Schritt in der Herleitung der Zielpopulation unterscheidet sich von der Herangehensweise der Bestimmung der Zielpopulation von Dupilumab in der Indikation der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen. Dies liegt darin begründet, dass die Anwendung

vorhandener systemischer Therapien bei Jugendlichen deutlich restriktiver ist. Eine Behandlung mit OCS wird von den Leitlinien für unter 18-Jährige nicht empfohlen [2, 19, 49]. Auch andere Off-Label-Wirkstoffe kommen für Jugendliche i.d.R. nicht in Betracht (zu den Therapieoptionen siehe Abschnitt 3.2.2).

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. Dies gilt allerdings nicht uneingeschränkt für Patienten, die aktuell oder in der Vergangenheit OCS erhalten haben, deren Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des potenziell hohen Nebenwirkungsrisikos gemäß der aktuellen Leitlinien nur in Ausnahmefällen erwogen werden kann. Im Unterschied zu den Erwachsenen ist die Anwendung in dieser Altersgruppe deutlich restriktiver zu handhaben. Dies wurde auch vom G-BA berücksichtigt, indem OCS nicht als Teil der zVT für die Jugendlichen bestimmt wurden. Aufgrund der eingeschränkten systemischen Therapieoptionen bei Jugendlichen mit chronischem Verlauf ist dennoch davon auszugehen, dass bei einem Teil der Patienten zumindest zeitweise auch OCS eingesetzt werden. Bei gleichzeitigem Vorliegen der Diagnose L20. und einer Asthma-Diagnose (J45.), besteht allerdings eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass diese Patienten OCS aufgrund ihrer Asthma-Erkrankung erhalten haben. Auch im Anwendungsgebiet Asthma wird zwar aufgrund der oben beschriebenen Nebenwirkungen ein zurückhaltender Einsatz von OCS in dieser Altersgruppe empfohlen, sie sind jedoch zumindest als nachrangige Therapieoption Bestandteil des Stufenschemas in den Leitlinien [77, 78]. In der vorliegenden Analyse wird dieser Unsicherheit bei der Ableitung der Zielpopulation über die Bildung einer Spanne Rechnung getragen. Patienten, die aktuell oder zurückliegend OCS erhalten haben und sowohl eine L20.-Diagnose gemäß obiger Beschreibung, als auch zusätzlich eine J45.-Diagnose im 3. oder 4. Quartal 2015 aufweisen, werden bei der Bildung der unteren Grenze der Spanne nicht berücksichtigt.

Auch unter den Patienten, die aktuell ausschließlich mit rezeptpflichtigen Magistralrezepturen behandelt werden, können sich Patienten befinden, die vor dem Erhebungszeitpunkt entweder eine indikationstypische systemische Therapie oder zuvor bereits eine Hospitalisierung, Rehabilitationsmaßnahme oder UV-Therapie erhalten haben (Therapiekategorie VI). Um den eingeschränkten therapeutischen Optionen bei Jugendlichen mit chronischem, schwerem Verlauf im Vergleich zu den Erwachsenen mit atopischer Dermatitis Rechnung zu tragen, werden auch diese Patienten als Teil der Zielpopulation angenommen. Analog zum Vorgehen bei den Patienten mit rezeptpflichtiger Fertigarzneimittelverschreibung werden Patienten mit rezeptpflichtigen Magistralrezepturen, die zuvor OCS erhalten haben, und sowohl eine L20.-Diagnose, als auch zusätzlich eine J45.-Diagnose im 3. oder 4. Quartal 2015 aufweisen, für das hier dargestellte Anwendungsgebiet nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-9 fasst die Verteilung auf die Therapieklassen sowie die sich daraus ergebende Hochrechnung auf die jugendliche Gesamtbevölkerung und GKV-Population in Deutschland zusammen.

Um strukturelle Abweichungen zwischen der im GKV-Datensatz eingeschlossenen Patientenpopulation und der deutschen Gesamtbevölkerung bzw. der gesamten GKV-Population Rechnung zu tragen, wurden die Hochrechnungen zum Umfang der den Therapieklassen entsprechenden Populationen in der jugendlichen Gesamtbevölkerung bzw. GKV-Population hinsichtlich der Einflussgrößen Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppen standardisiert. Gemäß Modulvorlage ist zur Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV die Quelle des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) „Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln“ zu verwenden. Da innerhalb dieser Quelle jedoch keine Angaben zur Altersverteilung der Versicherten gemacht werden, wurden für die Hochrechnung zusätzliche Quellen hinzugezogen. Die Hochrechnung auf gesetzlich krankenversicherte Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren erfolgte mit Hilfe der Auswertungen des Bundesversicherungsamtes „GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2017“ und mit Hilfe der Daten des Bundesministeriums für Gesundheit zur GKV-Statistik [61]. Die Erhebungen des Bundesversicherungsamtes zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich liefern repräsentative und aktuelle Daten zum Geschlecht und Alter der gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung. Mit Hilfe der Auswertung zu den GKV-Ausgabenprofilen nach Alter lässt sich bestimmen, wie viele GKV-Versicherte ein Alter von 12 bis 17 Jahren aufweisen. Die für jede Altersgruppe und für Männer und Frauen separat dokumentierten Versichertentage wurden für die Altersklassen jeweils durch 365 dividiert und anschließend aufsummiert. Die GKV-Hochrechnungen gelten nur approximativ, da keine exakte Information über die Versichertenanzahl in den Bundesländern für die einzelnen Altersjahre 12 bis 17 zur Verfügung steht.

Tabelle 3-9: Anteile der Therapieklassen und Ableitung der Zielpopulation für Dupilumab für die GKV-Population (Patienten mit rezeptpflichtiger Fertigarzneimittelverordnung und Magistralrezepturen)

| Therapiekategorie                                                             | Anzahl Patienten <sup>a</sup> (%) <sup>b,c</sup><br>in der GKV-<br>Routinedatenanalyse | Hochrechnung<br>Gesamtbevölkerung <sup>c,d</sup><br>Anzahl Patienten<br>[95 %-KI] | Hochrechnung GKV-<br>Versicherte<br>Anzahl Patienten <sup>c,e</sup><br>[95 %-KI] |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patienten mit rezeptpflichtiger Fertigarzneimittelverordnung (N = 399)</b> |                                                                                        |                                                                                   |                                                                                  |
| I                                                                             | 96 (24,1)                                                                              | 4.505 [4.021; 4.989]                                                              | 3.791 [3.382; 4.200]                                                             |
| II                                                                            | 188 (47,1)                                                                             | 10.089 [9.309; 10.868]                                                            | 8.528 [7.867; 9.190]                                                             |
| Schwerer<br>Verlauf <sup>f</sup> */***                                        | 18 <sup>f</sup> (4,5)                                                                  | 1.012 [756; 1.266]                                                                | 856 [639; 1.072]                                                                 |
| Leichter Verlauf                                                              | 170 (42,6)                                                                             | 9.077 [8.339; 9.814]                                                              | 7.673 [7.047; 8.298]                                                             |
| III                                                                           | 64 (16,0)                                                                              | 3.077 [2.676; 3.477]                                                              | 2.588 [2.249; 2.925]                                                             |
| IIIa                                                                          | 58 (14,5)                                                                              | 2.798 [2.414; 3.182]                                                              | 2.350 [2.027; 2.674]                                                             |
| IIIa*                                                                         | 15 (3,8)                                                                               | 706 [522; 889]                                                                    | 597 [442; 752]                                                                   |

| Therapiekategorie                                                                                                                   | Anzahl Patienten <sup>a</sup> (%) <sup>b,c</sup><br>in der GKV-<br>Routinedatenanalyse | Hochrechnung<br>Gesamtbevölkerung <sup>c,d</sup><br>Anzahl Patienten<br>[95 %-KI] | Hochrechnung GKV-<br>Versicherte<br>Anzahl Patienten <sup>c,e</sup><br>[95 %-KI] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| IIIb                                                                                                                                | -                                                                                      | -                                                                                 | -                                                                                |
| IIIc                                                                                                                                | 6 <sup>g</sup> (1,5)                                                                   | 279 [164; 393]                                                                    | 237 [140; 335]                                                                   |
| IIId                                                                                                                                | -                                                                                      | -                                                                                 | -                                                                                |
| IV                                                                                                                                  | 46 (11,5)                                                                              | 2.275 [1.921; 2.630]                                                              | 1.909 [1.610; 2.208]                                                             |
| IVa                                                                                                                                 | 46 (11,5)                                                                              | 2.275 [1.921; 2.630]                                                              | 1.909 [1.610; 2.208]                                                             |
| IVa*                                                                                                                                | 22 (5,5)                                                                               | 1.079 [830; 1.327]                                                                | 903 [694; 1.113]                                                                 |
| IVb                                                                                                                                 | -                                                                                      | -                                                                                 | -                                                                                |
| IVc                                                                                                                                 | -                                                                                      | -                                                                                 | -                                                                                |
| V                                                                                                                                   | 5 (1,3)                                                                                | 257 [142; 372]                                                                    | 217 [120; 314]                                                                   |
| Va                                                                                                                                  | 5 (1,3)                                                                                | 257 [142; 372]                                                                    | 217 [120; 314]                                                                   |
| Va*                                                                                                                                 | 2 (0,5)                                                                                | 111 [33; 188]                                                                     | 94 [28; 160]                                                                     |
| Vb                                                                                                                                  | -                                                                                      | -                                                                                 | -                                                                                |
| Vc                                                                                                                                  | -                                                                                      | -                                                                                 | -                                                                                |
| <b>Patienten mit einer<br/>gesicherten L20.-<br/>Diagnose atopische<br/>Dermatitis und mit<br/>rezeptpflichtiger<br/>Verordnung</b> | 399 (100)                                                                              | 20.203 [19.136; 21.270]                                                           | 17.033 [16.129; 17.937]                                                          |
| <b>Anteil an der<br/>Zielpopulation<br/>(untere Grenze)**</b>                                                                       | 63 (15,8)                                                                              | 3.187 [2.305; 4.063]                                                              | 2.687 [1.943; 3.432]                                                             |
| <b>Anteil an der<br/>Zielpopulation<br/>(obere Grenze)***</b>                                                                       | 133 (33,3)                                                                             | 6.621 [5.495; 7.745]                                                              | 5.570 [4.618; 6.519]                                                             |
| <b>Patienten mit Magistralrezepturen (N = 662)</b>                                                                                  |                                                                                        |                                                                                   |                                                                                  |
| VI                                                                                                                                  | 126 (19,0)                                                                             | 6.048 [5.487; 6.609]                                                              | 5.062 [4.590; 5.532]                                                             |
| VIa                                                                                                                                 | 98 (14,8)                                                                              | 4.640 [4.157; 5.123]                                                              | 3.871 [3.466; 4.275]                                                             |
| VIa*                                                                                                                                | 37 (5,6)                                                                               | 1.681 [1.402; 1.958]                                                              | 1.404 [1.170; 1.636]                                                             |
| VIb                                                                                                                                 | 2 (0,3)                                                                                | 92 [36; 157]                                                                      | 79 [22; 134]                                                                     |
| VIc                                                                                                                                 | 1 (0,2)                                                                                | 37 [1; 73]                                                                        | 32 [1; 62]                                                                       |
| VIId                                                                                                                                | 25 (3,8)                                                                               | 1.279 [1.002; 1.555]                                                              | 1.080 [845; 1.314]                                                               |
| <b>Patienten mit einer<br/>gesicherten L20.-<br/>Diagnose atopische<br/>Dermatitis und<br/>Magistralrezeptur</b>                    | 662 (100)                                                                              | 32.545 [31.233; 33.857]                                                           | 27.296 [26.191; 28.401]                                                          |

| Therapiekategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Anzahl Patienten <sup>a</sup> (%) <sup>b,c</sup><br>in der GKV-<br>Routinedatenanalyse | Hochrechnung<br>Gesamtbevölkerung <sup>c,d</sup><br>Anzahl Patienten<br>[95 %-KI] | Hochrechnung GKV-<br>Versicherte<br>Anzahl Patienten <sup>c,e</sup><br>[95 %-KI] |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anteil an der<br/>Zielpopulation<br/>(untere Grenze)**</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 65 (9,8)                                                                               | 3.089 [2.441; 3.743]                                                              | 2.595 [2.038; 3146]                                                              |
| <b>Anteil an der<br/>Zielpopulation<br/>(obere Grenze)***</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 126 (19,0)                                                                             | 6.048 [5.487; 6.609]                                                              | 5.062 [4.590; 5.532]                                                             |
| <b>Zusammenfassung: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                   |                                                                                  |
| <b>Anzahl der<br/>Patienten in der<br/>Zielpopulation<br/>(untere Grenze)**</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 128                                                                                    | 6.276                                                                             | 5.282                                                                            |
| <b>Anzahl der<br/>Patienten in der<br/>Zielpopulation<br/>(obere Grenze)***</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 259                                                                                    | 12.669                                                                            | 10.632                                                                           |
| <p>*Patienten mit OCS-Verordnung; ohne Asthma-Diagnose in Q3/Q4 2015</p> <p>**Patientengruppen, die zur unteren Grenze der Zielpopulation von Dupilumab gerechnet werden, sind hellgrau hinterlegt.</p> <p>*** Patientengruppen, die zur oberen Grenze der Zielpopulation von Dupilumab gerechnet werden, sind dunkelgrau hinterlegt.</p> <p>**/**Patienten aus Gruppe II (schwerer Verlauf) werden sowohl für die untere als auch die obere Grenze der Zielpopulation berücksichtigt.</p> <p>a: Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren</p> <p>b: Anteil der Therapie-(Sub)Klasse an allen Verordnungen von Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Diagnose und erfolgter AM-Verordnung</p> <p>c: Die Angabe erfolgt in Form gerundeter Werte</p> <p>d: Berücksichtigt wurde eine Bundeslandgruppen-, Alters- und Geschlechtsstandardisierung</p> <p>e: Die GKV-Hochrechnungen gelten nur approximativ, da keine exakte Information über die Versichertenanzahl in den Bundesländern für die einzelnen Altersjahre 12 bis 17 zur Verfügung steht.</p> <p>f: Hiervon 10 Patienten mit mindestens zweimal jährlicher Verordnungen der Therapiekategorie II und 7 Patienten mit Hospitalisierung oder Rehabilitationsmaßnahme; bei einem Patienten trafen beide Kriterien zu.</p> <p>g: Hiervon 4 Patienten mit Azathioprin und 2 Patienten mit Mycophenolatmofetil.</p> |                                                                                        |                                                                                   |                                                                                  |

Die oben beschriebene Herleitung wurde auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt und schließt daher ausschließlich gesetzlich krankenversicherte Patienten ein [62]. 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 jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit L20.-Diagnose, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Wie oben beschrieben, ist davon auszugehen, dass nur ein Teil der jugendlichen Patienten mit OCS-Verordnung diese aufgrund der atopischen Dermatitis erhalten hat. Bei einem Großteil der Patienten wird hingegen angenommen, dass die OCS aufgrund einer gleichzeitig bestehenden Asthma-Erkrankung verordnet wurden. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, werden für die Zielpopulation eine Unter- und eine Obergrenze angegeben.

Es ergibt sich im Anwendungsgebiet von Dupilumab in der Gesamtbevölkerung eine Spanne von 6.276 – 12.669 Patienten sowie für die Population im Anwendungsgebiet von Dupilumab unter GKV-Versicherten eine Spanne von 5.282 – 10.632 Patienten.

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

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 bei Jugendlichen in erster Linie darin, dass Ciclosporin zur Behandlung Jugendlicher unter 16 Jahren nicht zugelassen ist und eine Behandlung mit OCS von den Leitlinien für unter 18-Jährige nicht empfohlen wird. Auch andere Off-Label-Wirkstoffe kommen für Jugendliche i.d.R. nicht in Betracht (zu den Therapieoptionen siehe Abschnitt 3.2.2). Diesem Umstand wurde Rechnung getragen, indem Patienten der Therapiekategorie II (stark bis sehr stark wirksame TCS, auch in Kombination mit TCI) mit schwerem Verlauf der Erkrankung ebenfalls zur Zielpopulation gerechnet wurden (siehe oben).

### **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 3-10 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 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe<br>mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen                       | Ausmaß des<br>Zusatznutzens | Anzahl der<br>Patienten in<br>der GKV |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Dupilumab                                                    | Jugendliche $\geq 12$ Jahren, die für<br>eine systemische Therapie mit<br>Dupilumab in Betracht kommen | beträchtlich                | 5.282 – 10.632                        |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung                         |                                                                                                        |                             |                                       |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 3-6 und Tabelle 3-9). Die Herleitung dieser Patientenpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

### 3.2.6 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 CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, 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. J Allergy Clin Immunol; 61(8):969-87.
2. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges; 14(1):e1-75.
  3. Werfel T, Schwerek N, Hansen G, Kapp A (2014): The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. Deutsches Arzteblatt international; 111(29-30):509-20, i.
  4. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schappi G, et al. (2017): Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? J Allergy Clin Immunol; 139(4s):S58-s64.
  5. Fölster-Holst R, Dähnhardt-Pfeiffer S, Dähnhardt D, Proksch E (2012): The role of skin barrier function in atopic dermatitis: an update. Expert Review of Dermatology; 7(3):247-57.
  6. Kim DW, Park JY, Na GY, Lee SJ, Lee WJ (2006): Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. International journal of dermatology; 45(6):698-701.
  7. Nithya S, Radhika T, Jeddy N (2015): Loricrin - an overview. Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP; 19(1):64-8.
  8. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. (2009): Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol; 124(3 Suppl 2):R7-r12.
  9. Irvine AD, McLean WH, Leung DY (2011): Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. N Engl J Med; 365(14):1315-27.
  10. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E (2015): Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. Immunotherapy; 7(10):1043-58.
  11. Wills-Karp M, Finkelman FD (2008): Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. Science signaling; 1(51):pe55-pe.
  12. Kaesler S, Volz T, Skabytska Y, Köberle M, Hein U, Chen KM, et al. (2014): Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10. J Allergy Clin Immunol; 134(1):92-9.
  13. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG (2011): Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. J Allergy Clin Immunol; 127(6):1420-32.
  14. Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2015): The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. J Allergy Clin Immunol; 135(2):324-36.
  15. Leung DY, Guttman-Yassky E (2014): Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. J Allergy Clin Immunol; 134(4):769-79.
  16. Suarez-Farinas M, Tintle S, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles KE, Cardinale I, et al. (2011): Non-lesional atopic dermatitis (AD) skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. J Allergy Clin Immunol; 127(4):954-64.e1-4.
  17. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG (2011): Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. J Allergy Clin Immunol; 127(5):1110-8.
  18. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 4. Prevention of disease

- flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol*; 71(6):1218-33.
19. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(5):657-82.
  20. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, et al. (2013): Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*; 68(4):498-506.
  21. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. (2016): Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*; 74(3):491-8.
  22. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M (2014): Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 28(6):719-26.
  23. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC (2013): Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27(2):e239-42.
  24. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. (2006): Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 118(1):226-32.
  25. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*; 70(2):338-51.
  26. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL (2013): Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 131(2):428-33.
  27. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. (2015): The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *The Journal of investigative dermatology*; 135(4):984-91.
  28. Schmitt J, Romanos M, Pfennig A, Leopold K, Meurer M (2009): Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol*; 161(4):878-83.
  29. Baker BS (2006): The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*; 144(1):1-9.
  30. Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica*, 60, 44-47.
  31. Dondi A, Ricci L, Neri I, Ricci G, Patrizi A (2013): The switch from non-IgE-associated to IgE-associated atopic dermatitis occurs early in life. *Allergy*; 68(2):259-60.
  32. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD (2016): Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*; 15(1):35-50.
  33. Rehal B, Armstrong A (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(4):e17520.
  34. ETFAD (1993): Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*; 186(1):23-31.

35. Tofte S, Graeber M, Cherill R, Omoto M, Thurston M, Hanifin J.M., (1998): Eczema area and severity Index (EASI): A new tool to evaluate atopic dermatitis. Posters - Acne and related disorders P48.
36. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M (2001): The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol; 10(1):11-8.
37. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. (2014): The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. J Allergy Clin Immunol; 134(4):800-7.
38. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL (2016): A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. J Am Acad Dermatol; 74(2):288-94.
39. Finlay AY, Khan GK (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol; 19(3):210-6.
40. Lewis-Jones MS, Finlay AY (1995): The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol; 132(6):942-9.
41. Charman CR, Venn AJ, Williams HC (2004): The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol; 140(12):1513-9.
42. Schmitt J, Langan S, Williams HC, European Dermato-Epidemiology N (2007): What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. J Allergy Clin Immunol; 120(6):1389-98.
43. Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, von Kobyletzki L, Schmitt J, et al. (2016): Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). Br J Dermatol; 175(1):69-79.
44. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL (2015): What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. Br J Dermatol; 172(5):1353-7.
45. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. (2017): Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol; 177(5):1316-21.
46. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2018): A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in patients  $\geq 12$  to  $< 18$  years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis - R668-AD-1526 Clinical Study Protocol.
47. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema

- (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol; 32(6):850-78.
50. Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A (2013): Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. The journal of allergy and clinical immunology In practice; 1(2):142-51.
51. LEO Pharma A/S (2002): Protopic 0,03 % Salbe; Fachinformation. Stand: 06.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Silverberg JI, Nelson DB, Yosipovitch G (2016): Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. The Journal of dermatological treatment; 27(6):568-76.
53. Aljebab F, Choonara I, Conroy S (2017): Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. PLoS One; 12(1):e0170259.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Neurodermitis - Lichttherapie und Medikamente zum Einnehmen (Gesundheitsinformation.de). [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-und-medikamente-zum-einnehmen.2257.de.html?part=behandlung-ge>.
55. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol; 71(2):327-49.
56. Galli E, Neri I, Ricci G, Baldo E, Barone M, Belloni Fortina A, et al. (2016): Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. Ital J Pediatr; 42(26):1-25.
57. Novartis Pharma GmbH (1997): Sandimmun Optoral Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 07.2015 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
58. Slattery MJ, Essex MJ (2011): Specificity in the association of anxiety, depression, and atopic disorders in a community sample of adolescents. Journal of psychiatric research; 45(6):788-95.
59. Ricci G, Bellini F, Dondi A, Patrizi A, Pession A (2012): Atopic dermatitis in adolescence. Dermatol Reports; 4(1):e1.
60. Siegfried EC, Igelman S, Jaworski JC, Antaya RJ, Cordoro KM, Eichenfield LF, et al. (2019): Use of dupilumab in pediatric atopic dermatitis: Access, dosing, and implications for managing severe atopic dermatitis. Pediatr Dermatol; 36(1):172-6.
61. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Ergebnisse der Kassendatenanalyse zur Epidemiologie der atopischen Dermatitis in Deutschland anhand der deutschen Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherungen der Vilva Healthcare GmbH (Paket 1).
62. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Ergebnisse der Kassendatenanalyse zur Epidemiologie der atopischen Dermatitis in Deutschland anhand der deutschen Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherungen der Vilva Healthcare GmbH (Paket 2).
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Apremilast, IQWiG-Bericht 302. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: [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).
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Secukinumab, IQWiG-Bericht 374. [Zugriff:

- 03.07.2019]. URL: [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).
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Brivaracetam, IQWiG-Bericht 391. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: [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).
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ticagrelor, IQWiG-Bericht 405. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: [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).
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab, IQWiG-Bericht 601. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab-D-328.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf).
68. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M (2018): Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland - Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring; 3(3):03-18.
69. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, et al. (2015): Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. Dermatology; 231(1):35-40.
70. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M (2014): Prevalence of common allergies in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1). (Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1)). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz; 57(7):771-8.
71. Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2019): Morbi-RSA: Krankheitsspezifische Morbiditätszuschläge aus dem Gesundheitsfonds. [Zugriff: 22.08.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/anwendung/zweck/#morbi>.
72. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupilumab - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3. [Zugriff: 15.09.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2203/2017-12-01\\_Modul3A\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2203/2017-12-01_Modul3A_Dupilumab.pdf).
73. Robert Koch-Institut (RKI) (2015): Gesundheitsberichterstattung des Bundes Kapitel 2.7, Gemeinsam getragen von RKI und Destatis - Gesundheit in Deutschland. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/GesInDtld\\_inhalt.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/GesInDtld_inhalt.html).
74. Langan U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. (Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz; 56(5-6):698-706.
75. Statistisches Bundesamt (2019): Bevölkerung in Deutschland. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide>.

76. Augustin M, Werfel T, Kiedrowski V (2018): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen [Zugriff: 17.04.2019]. URL: <https://www.arzneimittelleitfaden.de/checkliste-systemtherapie-neurodermitis/>.
77. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2018): Nationale Versorgungsleitlinie Asthma; 3. Auflage. Version 1 2018. [Zugriff: 21.03.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>.
78. Global Initiative For Asthma (2019): Global strategy for asthma management and prevention - Updated 2019. [Zugriff: 10.07.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.

### 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, sodass 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 3-11 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                                                                       | Behandlungsmodus                            | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                            |                                                                                                                                       |                                             |                                                        |                                                       |
| Dupilumab (Dupixent®)                                                                  | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | 1-mal alle 2 Wochen, subkutan <sup>1)</sup> | 26                                                     | 1                                                     |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                         |                                                                                                                                       |                                             |                                                        |                                                       |
| Topische Glukokortikosteroide                                                          |                                                                                                                                       |                                             |                                                        |                                                       |
| TCS Klasse II<br>Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)                                      | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | 1- bis 2-mal täglich, topisch               | Patientenindividuell unterschiedlich                   |                                                       |
| TCS Klasse III<br>Mometason (bspw. MomeGalen®)                                         |                                                                                                                                       | 1-mal täglich, topisch                      | Patientenindividuell unterschiedlich                   |                                                       |
| TCS Klasse IV<br>Clobetasol (bspw. Karison®)                                           |                                                                                                                                       | 1-mal täglich, topisch                      | Patientenindividuell unterschiedlich                   |                                                       |
| Tacrolimus                                                                             |                                                                                                                                       |                                             |                                                        |                                                       |
| Tacrolimus (bspw. Protopic®, Takrozem®)                                                | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | 1- bis 2-mal täglich, topisch               | Patientenindividuell unterschiedlich                   |                                                       |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                        | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                                                                       | Behandlungsmodus    | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ciclosporin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                       |                     |                                                        |                                                       |
| Ciclosporin (bspw. Sandimmun® Optoral)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | 2-mal täglich, oral | 56 - 365                                               | 1                                                     |
| 1) Hierbei handelt es sich um die Erhaltungsdosis. Das Dosierungsschema in den ersten Wochen weicht von diesen Angaben ab. Aufgrund des langfristigen Charakters der Behandlung wird nur die Erhaltungstherapie berücksichtigt.                                                                                                               |                                                                                                                                       |                     |                                                        |                                                       |
| <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 3-11 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 Verordnungsstärke [1]. Ausgenommen davon waren Wirkstoffe, bei welchen keine übereinstimmende Einordnung in Substanzklasse [2] bzw. Festbetragsgruppe vorlag [3].

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### *Dupilumab (Dupixent®)*

Basierend auf den Angaben der Fachinformationen erfolgt die Behandlung mit Dupilumab als subkutane Injektion 1-mal alle 2 Wochen [4, 5].

Da in den Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung als eine Dauertherapie betrachtet. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 26 Behandlungen (= 365 Tage / 14 Tage) und 26 Behandlungstage (= 26 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Eine Anwendung der topischen Therapieoptionen erfolgt in Abhängigkeit der Ausprägung und der Lokalisation der Erkrankung. Darüber hinaus richtet sich die Therapie nach dem Auftreten von Schüben. In der Folge wird sowohl der Verbrauch als auch die Behandlungsdauer der Topika Mometason, Clobetasol, Triamcinolon und Tacrolimus als patientenindividuell unterschiedlich

angesehen.<sup>1</sup> Bei Ciclosporin erfolgt als systemische Therapie eine Quantifizierung des Verbrauchs und der Behandlungsdauer.

#### *Topische Glukokortikosteroide (TCS)*

Mometason und Clobetasol werden einmal täglich dünn auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen [7, 8]. Eine Applikation von Triamcinolon erfolgt gemäß Fachinformation 1- bis 2-mal täglich [9]. Da sich die Anzahl der Behandlungen allerdings von Patient zu Patient unterscheidet, werden die Behandlungstage als patientenindividuell unterschiedlich gekennzeichnet.

#### *Tacrolimus*

Tacrolimus wird gemäß Fachinformation zweimal täglich dünn auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen [10, 11]. Zusätzlich gibt es einen Therapiehinweis des G-BA, der vorsieht, dass die Behandlungshäufigkeit nach drei Wochen auf einmal täglich reduziert wird [12]. Demnach ergibt sich eine Spanne von 1 bis 2 Anwendungen täglich. Die Anzahl der Behandlungen richtet sich nach dem Auftreten von Schüben. Somit werden die Behandlungstage als patientenindividuell unterschiedlich gekennzeichnet.

#### *Ciclosporin*

Ciclosporin wird in zwei getrennten Einzeldosen gleichmäßig über den Tag verteilt eingenommen. Laut Fachinformation kann eine Behandlung von 365 Tagen wirksam und gut verträglich sein, wobei auch durch eine 8-wöchige Therapie eine Besserung sichergestellt werden kann [13]. Auf Grundlage dieser Angaben wird eine Therapiedauer von 56 bis 365 Tagen angesetzt. Unter Berücksichtigung der Applikationsfrequenz ergibt sich eine Spanne von 56 (= 56 Behandlungen × 1 Behandlungstag) bis 365 Behandlungstagen (= 365 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe | Behandlungsmodus                               | Behandlungstage pro<br>Patient pro Jahr<br>(ggf. Spanne) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                                     |                                                       |                                                |                                                          |
| Dupilumab<br>(Dupixent®)                                                                        | Jugendliche ab<br>12 Jahren mit                       | 1-mal alle 2 Wochen,<br>subkutan <sup>1)</sup> | 26                                                       |

<sup>1</sup> Analog zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab in der atopischen Dermatitis (D-328) [6]

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                        | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe                                                                                                   | Behandlungsmodus                 | Behandlungstage pro<br>Patient pro Jahr<br>(ggf. Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | mittelschwerer bis<br>schwerer atopischer<br>Dermatitis, die für eine<br>systemische Therapie in<br>Betracht kommen.                                    |                                  |                                                          |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                         |                                  |                                                          |
| Topische Glukokortikosteroide                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                                  |                                                          |
| TCS Klasse II<br>Triamcinolon<br>(bspw. TriamGalen®)                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Jugendliche ab<br>12 Jahren mit<br>mittelschwerer bis<br>schwerer atopischer<br>Dermatitis, die für eine<br>systemische Therapie in<br>Betracht kommen. | 1- bis 2-mal täglich,<br>topisch | Patientenindividuell<br>unterschiedlich                  |
| TCS Klasse III<br>Mometason<br>(bspw. MomeGalen®)                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                         | 1-mal täglich,<br>topisch        | Patientenindividuell<br>unterschiedlich                  |
| TCS Klasse IV<br>Clobetasol<br>(bspw. Karison®)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                         | 1-mal täglich,<br>topisch        | Patientenindividuell<br>unterschiedlich                  |
| Tacrolimus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                         |                                  |                                                          |
| Tacrolimus<br>(bspw. Protopic®, Takrozem®)                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Jugendliche ab<br>12 Jahren mit<br>mittelschwerer bis<br>schwerer atopischer<br>Dermatitis, die für eine<br>systemische Therapie in<br>Betracht kommen. | 1- bis 2-mal täglich,<br>topisch | Patientenindividuell<br>unterschiedlich                  |
| Ciclosporin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                         |                                  |                                                          |
| Ciclosporin<br>(bspw. Sandimmun® Optoral)                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Jugendliche ab<br>16 Jahren mit<br>mittelschwerer bis<br>schwerer atopischer<br>Dermatitis, die für eine<br>systemische Therapie in<br>Betracht kommen. | 2-mal täglich,<br>oral           | 56 - 365                                                 |
| 1) Hierbei handelt es sich um die Erhaltungsdosis. Das Dosierungsschema in den ersten Wochen weicht von diesen Angaben ab. Aufgrund des langfristigen Charakters der Behandlung wird nur die Erhaltungstherapie berücksichtigt.                                                                                                        |                                                                                                                                                         |                                  |                                                          |
| 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. |                                                                                                                                                         |                                  |                                                          |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 zugrunde liegende 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 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| 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)<br>(DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                            |                                                                                                                                       |                                                    |                                     |                                                                                                                                                                                                        |
| Dupilumab (Dupixent®)                                                                  | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | 26                                                 | 200 mg (≙ 1 Fertigspritze à 200 mg) | 5.200 mg (≙ 26 Fertigspritzen à 200 mg)                                                                                                                                                                |
|                                                                                        |                                                                                                                                       |                                                    | 300 mg (≙ 1 Fertigspritze à 300 mg) | 7.800 mg (≙ 26 Fertigspritzen à 300 mg)                                                                                                                                                                |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                         |                                                                                                                                       |                                                    |                                     |                                                                                                                                                                                                        |
| Topische Glukokortikosteroide                                                          |                                                                                                                                       |                                                    |                                     |                                                                                                                                                                                                        |
| TCS Klasse II<br>Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)                                      | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | Patientenindividuell unterschiedlich               |                                     |                                                                                                                                                                                                        |
| TCS Klasse III<br>Mometason (bspw. MomeGalen®)                                         |                                                                                                                                       | Patientenindividuell unterschiedlich               |                                     |                                                                                                                                                                                                        |
| TCS Klasse IV<br>Clobetasol (bspw. Karison®)                                           |                                                                                                                                       | Patientenindividuell unterschiedlich               |                                     |                                                                                                                                                                                                        |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                  | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-<br>gruppe                                                                                                                | Behandlungs-<br>tage pro<br>Patient pro<br>Jahr (ggf.<br>Spanne) | Verbrauch<br>pro Gabe<br>(ggf.<br>Spanne) | Jahresdurchschnitts-<br>verbrauch pro Patient (ggf.<br>Spanne)<br>(DDD; im Falle einer nicht-<br>medikamentösen Behandlung<br>Angabe eines anderen im<br>jeweiligen Anwendungsgebiet<br>international gebräuchlichen<br>Maßes) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tacrolimus                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                     |                                                                  |                                           |                                                                                                                                                                                                                                |
| Tacrolimus<br>(bspw. Protopic®,<br>Takrozem®)                                                                                                                                                                                                                           | Jugendliche ab<br>12 Jahren mit<br>mittelschwerer<br>bis schwerer<br>atopischer<br>Dermatitis, die<br>für eine<br>systemische<br>Therapie in<br>Betracht<br>kommen. | Patientenindividuell unterschiedlich                             |                                           |                                                                                                                                                                                                                                |
| Ciclosporin                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                     |                                                                  |                                           |                                                                                                                                                                                                                                |
| Ciclosporin<br>(bspw. Sandimmun®<br>Optoral)                                                                                                                                                                                                                            | Jugendliche ab<br>16 Jahren mit<br>mittelschwerer<br>bis schwerer<br>atopischer<br>Dermatitis, die<br>für eine<br>systemische<br>Therapie in<br>Betracht<br>kommen. | 56                                                               | 85 mg <sup>1)</sup>                       | 9.520 mg<br>(≅ 112 Weichkapseln à 10 mg,<br>112 Weichkapseln à 25mg und<br>112 Weichkapseln à 50 mg)                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                     | 365                                                              | 165 mg <sup>1)</sup>                      | 120.450 mg<br>(≅ 2.920 Weichkapseln à<br>10 mg,<br>730 Weichkapseln à 100 mg<br>und<br>730 Weichkapseln à 25 mg)                                                                                                               |
| 1) Die tägliche Dosis von Ciclosporin wird in zwei Einzeldosen gleichmäßig über den Tag verteilt [13]. Der hier dargestellte Verbrauch stellt eine Einzeldosis dar. Die tägliche Dosis entspricht demnach in der unteren Spanne 170 mg und in der oberen Spanne 330 mg. |                                                                                                                                                                     |                                                                  |                                           |                                                                                                                                                                                                                                |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel [4, 5, 7-11, 13] und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-12). Für Wirkstoffe, deren Dosierung auf Grundlage des Körpergewichts ermittelt wird, erfolgt die Berechnung der Dosis anhand der Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes von 2017 [14]. Das durchschnittliche Körpergewicht von Jugendlichen wird in folgender Tabelle ausgewiesen.

Tabelle 3-14: Körpermaße nach Altersklassen

| Alter<br>(in Jahren)  | Körpermaße<br>nach Mikrozensus 2017 [14] |               |
|-----------------------|------------------------------------------|---------------|
|                       | Größe in cm                              | Gewicht in kg |
| 12 bis unter 13 Jahre | 156                                      | 47,1          |
| 13 bis unter 14 Jahre | 162                                      | 52,4          |
| 14 bis unter 15 Jahre | 167                                      | 57,3          |
| 15 bis unter 16 Jahre | 171                                      | 61,5          |
| 16 bis unter 17 Jahre | 173                                      | 65,2          |
| 17 bis unter 18 Jahre | 174                                      | 67,0          |

Demnach wiegen Jugendliche zwischen 12 und unter 18 Jahren im Durchschnitt zwischen 47,1 kg und 67,0 kg. Jugendliche von 16 bis unter 17 Jahre wiegen im Durchschnitt 65,2 kg.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Dupilumab (Dupixent®)*

Die empfohlene Dosis für Dupilumab entspricht in der Anfangsdosis 400 mg bzw. 600 mg, gefolgt von 200 mg bzw. 300 mg alle 2 Wochen [4, 5]. Die Initialdosis wird hier jeweils nicht berücksichtigt, da sie nur einmalig zu Behandlungsbeginn verabreicht wird.

Bei 26 Behandlungstagen ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 26 Fertigspritzen à 200 mg bzw. 5.200 mg (26 Fertigspritzen × 200 mg) oder 26 Fertigspritzen à 300 mg bzw. 7.800 mg (26 Fertigspritzen × 300 mg).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### *Topische Glukokortikosteroide (TCS) und Tacrolimus (Protopic®)*

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, richtet sich der Verbrauch der topischen Glukokortikosteroide und von Tacrolimus nach der Ausprägung und der Lokalisation der Erkrankung. Diese kann sich von Patienten zu Patienten unterscheiden und wird in der Folge als patientenindividuell gekennzeichnet.

#### *Ciclosporin*

Für Ciclosporin beträgt die empfohlene Dosis 2,5-5,0 mg/kg Körpergewicht/Tag, wobei eine Tagesgesamtdosis von 5,0 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten werden darf. Diese Tagesdosis ist in zwei getrennten Einzeldosen gleichmäßig über den Tag zu verteilen. Eine Anwendung bei Jugendlichen unter 16 Jahren wird in der atopischen Dermatitis nicht empfohlen [13]. Zur Herleitung der Dosisspanne wird in der Folge das Körpergewicht von 16 bis unter 17 Jahre alten Jugendlichen in Höhe von 65,2 kg in der unteren Spanne herangezogen. Die obere Spanne bilden die Jugendlichen von 17 bis unter 18 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67,0 kg. Somit ergibt sich eine Dosierung von

163,0 mg/Tag (2,5 mg × 65,2 kg) bis 335,0 mg/Tag (5 mg × 67 kg), welche in zwei getrennten Gaben gleichmäßig über den Tag zu verteilen ist. Die Einzeldosis beträgt somit 81,5 mg bzw. 167,5 mg. Mit den verfügbaren Wirkstärken (10/25/50/100 mg [13]) lassen sich u. a. Dosierungen von 85 mg und 165 mg erzielen.<sup>2</sup>

In der Gesamtschau ergibt sich eine Verbrauchsspanne von 9.520 mg (56 Behandlungstage × 85 mg × 2) bis 120.450 mg (365 Behandlungstage × 165 mg × 2).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-15 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 SGB V 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 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel,<br>zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung<br>(Apothekenabgabepreis in Euro nach<br>Wirkstärke, Darreichungsform und<br>Packungsgröße, für nichtmedikamentöse<br>Behandlungen Angaben zu deren<br>Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug<br>gesetzlich vorgeschriebener<br>Rabatte in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                                        |                                                                                                                                                                                                          |                                                                     |
| Dupilumab<br>(Dupixent®)                                                                           | PZN: 14350123<br>Dupixent®, [1,14 ml = 200 mg] 175 mg/ml<br>Injektionslösung in einer Fertigspritze<br>6 Fertigspritzen<br>AVP: 4.644,94 €                                                               | 4.381,17 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 262,00 € <sup>2</sup> ]        |

<sup>2</sup> Im Fall eines Patienten mit 67,0 kg stellt eine 2-mal tägliche Gabe von 167,5 mg die tägliche Maximaldosis dar. Gemäß Fachinformation darf diese Tagesgesamtdosis nicht überschritten werden, sodass die nächste zugelassene und mit der verfügbaren Wirkstärken erreichbare Dosis 165 mg 2-mal täglich beträgt.

| <b>Bezeichnung der Therapie<br/>(zu bewertendes<br/>Arzneimittel,<br/>zweckmäßige<br/>Vergleichstherapie)</b> | <b>Kosten pro Packung<br/>(Apothekenabgabepreis in Euro nach<br/>Wirkstärke, Darreichungsform und<br/>Packungsgröße, für nichtmedikamentöse<br/>Behandlungen Angaben zu deren<br/>Vergütung aus GKV-Perspektive)</b> | <b>Kosten nach Abzug<br/>gesetzlich vorgeschriebener<br/>Rabatte in Euro</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                               | PZN: 12727291<br>Dupixent®, [2 ml = 300 mg] 150 mg/ml<br>Injektionslösung in einer Fertigspritze<br>6 Fertigspritzen (N3)<br>AVP: 4.644,94 €                                                                         | 4.381,17 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 262,00 € <sup>2)</sup> ]               |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                              |
| <b>Topische Glukokortikosteroide</b>                                                                          |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                              |
| TCS Klasse II<br>Triamcinolon<br>(bspw. TriamGalen®)                                                          | PZN: 6880462<br>TriamGalen® 0,1 % Salbe<br>100 g (N3)<br>FB: 26,68 €                                                                                                                                                 | 23,67 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 1,24 € <sup>3)</sup> ]                    |
| TCS Klasse III<br>Mometason<br>(bspw. MomeGalen®)                                                             | PZN: 6101713<br>MomeGalen® 1 mg/g Salbe<br>100 g (N3)<br>FB: 24,98 €                                                                                                                                                 | 23,21 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup> ]                    |
| TCS Klasse IV<br>Clobetasol<br>(bspw. Karison®)                                                               | PZN: 6978155<br>Karison® Salbe, 0,5 mg/g<br>50 g (N3)<br>FB: 18,94 €                                                                                                                                                 | 16,54 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,63 € <sup>3)</sup> ]                    |
| <b>Tacrolimus</b>                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                              |
| Tacrolimus<br>(bspw. Protopic®,<br>Takrozem®)                                                                 | PZN: 1992736<br>Protopic® 0,03 % Salbe,<br>60 g (N3)<br>AVP: 86,07 €                                                                                                                                                 | 79,98 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 4,32 € <sup>2)</sup> ]                    |
|                                                                                                               | PZN: 14063292<br>Takrozem® 1 mg/g Salbe,<br>60 g (N3)<br>AVP: 87,50 €                                                                                                                                                | 82,10 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 3,63 € <sup>2)</sup> ]                    |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel,<br>zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kosten pro Packung<br>(Apothekenabgabepreis in Euro nach<br>Wirkstärke, Darreichungsform und<br>Packungsgröße, für nichtmedikamentöse<br>Behandlungen Angaben zu deren<br>Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug<br>gesetzlich vorgeschriebener<br>Rabatte in Euro |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Ciclosporin <sup>4)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                          |                                                                     |
| Ciclosporin<br>(bspw. Sandimmun®<br>Optoral)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | PZN: 8775746<br>Sandimmun® Optoral 10 mg Weichkapseln<br>100 Weichkapseln (N3)<br>FB: 48,60 €                                                                                                            | 46,83 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup> ]           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | PZN: 4994670<br>Sandimmun® Optoral 25 mg Weichkapseln<br>100 Weichkapseln (N3)<br>FB: 105,85 €                                                                                                           | 104,08 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup> ]          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | PZN: 748945<br>Ciclosporin HEXAL 25 mg Weichkapseln<br>60 Weichkapseln (N2)<br>FB: 65,74 €                                                                                                               | 63,97 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup> ]           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | PZN: 2167023<br>Immunosporin® 25mg Weichkapseln<br>30 Weichkapseln (N1)<br>FB: 36,96 €                                                                                                                   | 35,19 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup> ]           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | PZN: 757513<br>Ciclosporin HEXAL 50 mg Weichkapseln<br>60 Weichkapseln (N2)<br>FB: 121,25 €                                                                                                              | 119,48 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup> ]          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | PZN: 4680233<br>Sandimmun® Optoral 100 mg Weichkapseln<br>50 Weichkapseln (N2)<br>FB: 193,48 €                                                                                                           | 191,71 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup> ]          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | PZN: 2167483<br>Immunosporin® 100 mg Weichkapseln<br>30 Weichkapseln (N1)<br>FB: 116,30 €                                                                                                                | 114,53 €<br>[1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup> ]          |
| <p>1) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>2) Rabatt nach § 130a SGB V</p> <p>3) Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt auf festbetragsregulierte Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V, soweit diese in der Lauer-Taxe tatsächlich angegeben sind und damit an die GKV erstattet werden.</p> <p>4) Es werden ausschließlich die Wirkstärken-/ Packungsgrößenkombinationen dargestellt, die den minimalen und maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren. Für Ciclosporin ist bei der Auswahl der kostengünstigsten Wirkstärken-/ Packungsgrößenkombinationen zusätzlich zu berücksichtigen, dass aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit der aufgerundeten Packungszahl erfolgt (vgl. Absatz 3.3.3.2).</p> |                                                                                                                                                                                                          |                                                                     |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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

Die Angaben in Tabelle 3-15 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19% Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. In den Apothekenverkaufspreisen der Lauer-Taxe, die für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Erstattungsbeträge nach § 130b SGB V, soweit zutreffend, miteingerechnet. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.08.2019 aus der Lauer-Taxe.

Zudem werden bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V abgezogen. Generikarabatte für Festbetragsarzneimittel gem. § 130a Abs. 3b SGB V werden nur dann abgezogen, wenn sie in der Lauer-Taxe aufgeführt sind.

Für diese Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die Packung und Packungsgrößenkombination herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

### 3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

| Bezeichnung der Therapie                             | Produkt                                  | Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) | AM-Kosten pro Patient pro Jahr <sup>1)</sup> |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                          |                                          |                                                                             |                                                        |                                              |
| Dupilumab (Dupixent®)                                | Dupixent®<br>200 mg,<br>6 Fertigspritzen | 4.381,17 €<br>[1,77 €; 262,00 €]                                            | 26 Fertigspritzen<br>(4,33 Packungen)                  | 18.985,07 €                                  |
|                                                      | Dupixent®<br>300 mg,<br>6 Fertigspritzen | 4.381,17 €<br>[1,77 €; 262,00 €]                                            | 26 Fertigspritzen<br>(4,33 Packungen)                  | 18.985,07 €                                  |
|                                                      | Arzneimittelkosten Dupilumab             |                                                                             |                                                        | 18.985,07 €                                  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                       |                                          |                                                                             |                                                        |                                              |
| Topische Glukokortikosteroide                        |                                          |                                                                             |                                                        |                                              |
| TCS Klasse II<br>Triamcinolon<br>(bspw. TriamGalen®) | TriamGalen®<br>0,1 % Salbe<br>100 g      | 23,67 €<br>[1,77 €; 1,24 €]                                                 | Patientenindividuell unterschiedlich                   |                                              |
|                                                      | Arzneimittelkosten Triamcinolon          |                                                                             |                                                        | Patientenindividuell unterschiedlich         |
| TCS Klasse III<br>Mometason<br>(bspw. MomeGalen®)    | MomeGalen®<br>1 mg/g Salbe<br>100 g      | 23,21 €<br>[1,77 €; 0,00 €]                                                 | Patientenindividuell unterschiedlich                   |                                              |
|                                                      | Arzneimittelkosten Mometason             |                                                                             |                                                        | Patientenindividuell unterschiedlich         |
| TCS Klasse IV<br>Clobetasol<br>(bspw. Karison®)      | Karison® Salbe,<br>0,5 mg/g<br>50 g      | 16,54 €<br>[1,77 €; 0,63 €]                                                 | Patientenindividuell unterschiedlich                   |                                              |
|                                                      | Arzneimittelkosten Clobetasol            |                                                                             |                                                        | Patientenindividuell unterschiedlich         |
| Tacrolimus                                           |                                          |                                                                             |                                                        |                                              |
| Tacrolimus<br>(bspw. Protopic®, Takrozem®)           | Protopic® 0,03 %<br>Salbe,<br>60 g       | 79,98 €<br>[1,77 €; 4,32 €]                                                 | Patientenindividuell unterschiedlich                   |                                              |
|                                                      | Takrozem®<br>1 mg/g Salbe,<br>60 g       | 82,10 €<br>[1,77 €; 3,63 €]                                                 | Patientenindividuell unterschiedlich                   |                                              |
|                                                      | Arzneimittelkosten Tacrolimus            |                                                                             |                                                        | Patientenindividuell unterschiedlich         |

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                                                                                                                 | Produkt                                                      | Kosten pro Packung<br>(nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient<br>(ggf. Spanne) | AM-Kosten pro Patient pro Jahr <sup>1)</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Ciclosporin                                                                                                                                                                                                                              |                                                              |                                                                                |                                                           |                                              |
| Ciclosporin<br>(bspw. Sandimmun® Optoral)                                                                                                                                                                                                | Untere Spanne (2-mal täglich 85 mg über 56 Behandlungstage)  |                                                                                |                                                           |                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Sandimmun® Optoral 10 mg<br>100 Weichkapseln                 | 46,83 €<br>[1,77 €; 0,00 €]                                                    | 112 Weichkapseln<br>(2 Packungen à 100 Weichkapseln)      | 460,56 €                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Ciclosporin HEXAL 25 mg<br>60 Weichkapseln                   | 63,97 €<br>[1,77 €; 0,00 €]                                                    | 112 Weichkapseln<br>(2 Packungen à 60 Weichkapseln)       |                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Ciclosporin HEXAL 50 mg<br>60 Weichkapseln (N2)              | 119,48 €<br>[1,77 €; 0,00 €]                                                   | 112 Weichkapseln<br>(2 Packungen à 60 Weichkapseln)       |                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Obere Spanne (2-mal täglich 165 mg über 365 Behandlungstage) |                                                                                |                                                           |                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Sandimmun® Optoral 10 mg<br>100 Weichkapseln                 | 46,83 €<br>[1,77 €; 0,00 €]                                                    | 2.920 Weichkapseln<br>(30 Packungen à 100 Weichkapseln)   | 4.967,12 €                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Sandimmun® Optoral 25 mg<br>100 Weichkapseln                 | 104,08 €<br>[1,77 €; 0,00 €]                                                   | 730 Weichkapseln<br>(7 Packungen à 100 Weichkapseln)<br>+ |                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Immunosporin® 25mg<br>30 Weichkapseln                        | 35,19 €<br>[1,77 €; 0,00 €]                                                    | (1 Packung à 30 Weichkapseln)                             |                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Sandimmun® Optoral 100 mg<br>50 Weichkapseln                 | 191,71 €<br>[1,77 €; 0,00 €]                                                   | 730 Weichkapseln<br>(14 Packungen à 50 Weichkapseln)<br>+ |                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                          |                                                              | Immunosporin® 100 mg<br>Weichkapseln<br>30 Weichkapseln                        | 114,53 €<br>[1,77 €; 0,00 €]                              | (1 Packung à 30 Weichkapseln)                |
| Arzneimittelkosten Ciclosporin                                                                                                                                                                                                           |                                                              |                                                                                |                                                           | 460,56 € - 4.967,12 €                        |
| 1) Bei Therapieoptionen mit begrenzter Behandlungsdauer erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit der aufgerundeten Packungszahl. Bei Dauertherapien wird für die Berechnung die ungerundete Anzahl an Packungen herangezogen. |                                                              |                                                                                |                                                           |                                              |

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-16 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Die Anzahl der Packungen wird analog zum Vorgehen des G-BA in den Verfahren zu Ivermectin (D-170) und Apixaban (D-126) bei Therapieoptionen mit begrenzter Therapiedauer (Ciclosporin) auf ganze Packungszahlen gerundet [15, 16]. Bei Dauertherapien (Dupilumab) wird für die Berechnung die ungerundete Anzahl an Packungen verwendet. Unter Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes wurden die Packungen und Packungsgrößenkombinationen herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                            |                                                                                                                                       |                                           |                                                                          |                                                                       |
| Dupilumab (Dupixent®)                                                                  | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | <i>keine</i>                              | -                                                                        | -                                                                     |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                         |                                                                                                                                       |                                           |                                                                          |                                                                       |
| Topische Glukokortikosteroide                                                          |                                                                                                                                       |                                           |                                                                          |                                                                       |
| TCS Klasse II<br>Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)                                      | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | <i>keine</i>                              | -                                                                        | -                                                                     |
| TCS Klasse III<br>Mometason (bspw. MomeGalen®)                                         |                                                                                                                                       | <i>keine</i>                              | -                                                                        | -                                                                     |
| TCS Klasse IV<br>Clobetasol (bspw. Karison®)                                           |                                                                                                                                       | <i>keine</i>                              | -                                                                        | -                                                                     |

| 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Tacrolimus                                                                             |                                                                                                                                       |                                           |                                                                          |                                                                       |
| Tacrolimus (bspw. Protopic®, Takrozem®)                                                | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |
| Ciclosporin                                                                            |                                                                                                                                       |                                           |                                                                          |                                                                       |
| Ciclosporin (bspw. Sandimmun® Optoral)                                                 | Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |

*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.*

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Hierbei sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, welche mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen [6].

*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 |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|
| keine                                               | -                           |

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

In Anlehnung an die Beschlüsse des G-BA zu Dupilumab (D-328) werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen angerechnet [6].

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 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                            |                                                                                                                                       |                                                     |                                           |                                                                        |
| Dupilumab (Dupixent®)                                                                  | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | keine                                               | -                                         | -                                                                      |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                         |                                                                                                                                       |                                                     |                                           |                                                                        |
| Topische Glukokortikosteroide                                                          |                                                                                                                                       |                                                     |                                           |                                                                        |
| TCS Klasse II<br>Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)                                      | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für                                               | keine                                               | -                                         | -                                                                      |
| TCS Klasse III                                                                         |                                                                                                                                       | keine                                               | -                                         | -                                                                      |

| 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Mometason (bspw. MomeGalen®)                                                           | eine systemische Therapie in Betracht kommen.                                                                                         |                                                     |                                           |                                                                        |
| TCS Klasse IV<br>Clobetasol (bspw. Karison®)                                           |                                                                                                                                       | keine                                               | -                                         | -                                                                      |
| Tacrolimus                                                                             |                                                                                                                                       |                                                     |                                           |                                                                        |
| Tacrolimus (bspw. Protopic®)                                                           | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | keine                                               | -                                         | -                                                                      |
| Ciclosporin                                                                            |                                                                                                                                       |                                                     |                                           |                                                                        |
| Ciclosporin (bspw. Sandimmun® Optoral)                                                 | Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | keine                                               | -                                         | -                                                                      |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: 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. Patienten-gruppe                                                                                                           | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                            |                                          |                                                         |
| Dupilumab (Dupixent®)                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.                      | 18.985,07 €                              | 100.279.140 € - 201.849.264 €                           |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                            |                                          |                                                         |
| Topische Glukokortikosteroide                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                                          |                                                         |
| TCS Klasse II<br>Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)                                                                                                                                                                                                                                                      | Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.                      | Patientenindividuell unterschiedlich     | Patientenindividuell unterschiedlich                    |
| TCS Klasse III<br>Mometason (bspw. MomeGalen®)                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                            | Patientenindividuell unterschiedlich     | Patientenindividuell unterschiedlich                    |
| TCS Klasse IV<br>Clobetasol (bspw. Karison®)                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                            | Patientenindividuell unterschiedlich     | Patientenindividuell unterschiedlich                    |
| Tacrolimus                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                            |                                          |                                                         |
| Tacrolimus (bspw. Prototopic®, Takrozem®)                                                                                                                                                                                                                                                              | Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis im Alter von 12 bis unter 18 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | Patientenindividuell unterschiedlich     | Patientenindividuell unterschiedlich                    |
| Ciclosporin                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                            |                                          |                                                         |
| Ciclosporin (bspw. Sandimmun® Optoral)                                                                                                                                                                                                                                                                 | Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.                      | 460,56 € - 4.967,12 €                    | 2.432.678 € - 52.810.420 €                              |
| a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden |                                                                                                                                                            |                                          |                                                         |

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-20 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die Anzahl der Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen und Kosten für sonstige Leistungen gemäß Hilfstaxe an. Auf Basis der Arzneimittelkosten und unter Berücksichtigung der Anzahl der Patienten in der GKV (siehe Tabelle 3-6) wurden die Jahrestherapiekosten insgesamt für die GKV berechnet (Insgesamt 5.282 bis 10.632 Patienten).

### 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.*

#### Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets

Mit der Anwendungsgebietserweiterung ist Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugelassen. Des Weiteren ist Dupilumab zugelassen zur Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel nur unzureichend kontrolliert ist [4, 5].

Erkrankungen des atopischen Formenkreises treten häufig als Komorbiditäten auf. Für die atopischen Erkrankungen atopische Dermatitis und Asthma besteht ein hoher Anteil an Patienten, die eine Komorbidität aufweisen

Der Anteil von Patienten mit Komorbidität Asthma innerhalb der im vorliegenden Dossier dargestellten AD-Studien bei Jugendlichen (AD-1526, AD-1434) beträgt zwischen 50,2 % und 55,1 % (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2 und 4.3.2). Entsprechend ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten, die aufgrund ihrer atopischen Dermatitis für eine Behandlung mit Dupilumab in Frage kommen, bereits eine Dupilumab-Therapie aufgrund ihrer Asthmaerkrankung erhalten. Bei der Berechnung der Zielpopulation wurden AD-Patienten mit OCS-Verordnung und Asthma-Komorbidität (siehe Abschnitt 3.2.4) berücksichtigt. Zusätzlich ist davon auszugehen, dass es Patienten mit komorbidem Asthma gibt, die nicht mit OCS

behandelt werden konnten. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet AD ist folglich eher geringer.

### **Kontraindikation**

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels [4, 5].

### **Therapieabbrüche**

Es existieren keine Daten zur Häufigkeit von Abbrüchen einer Dupilumab-Therapie bei Patienten mit atopischer Dermatitis im Versorgungsalltag. Daher werden als Näherung die im Modul 4 für die Studien AD-1526 und AD-1434 beschriebenen Abbruchraten näher betrachtet. Bei der Studie AD-1526 wurde bei Patienten im relevanten Dupilumab-Behandlungsarm eine Abbruchrate von 7,3 % beobachtet. Bei der offenen, noch laufenden Verlängerungsstudie AD-1434, in der die Patienten aus 3 Studien eingeschlossen sind, wurde bis zum Datenschnitt im April 2018 eine Abbruchrate von 1,5 % berichtet.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Dupilumab wird eingesetzt zur Behandlung von atopischer Dermatitis und Asthma. Diese Erkrankungen werden regelhaft ambulant betreut. Der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich mit Dupilumab behandelt werden, wird als vernachlässigbar eingeschätzt.

*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.*

Die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich nur ein geringerer Anteil für die Behandlung mit Dupilumab in Frage kommen. Auf Basis der zuvor genannten Gründe kann davon ausgegangen werden, dass sich daher Jahrestherapiekosten ergeben, die unter den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Kosten liegen.

### **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.*

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt worden. Die Angaben wurden am 15.08.2019 aktualisiert.

### **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 3.3.7 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. Schwabe UP, Paffrath D, Ludwig W, Klauber J (2018): Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin: Springer-Verlag GmbH.
2. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. [Zugriff: 18.03.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/>.
3. GKV-Spitzenverband (2019): Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. [Zugriff: 18.03.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/festbeträge-und-zuzahlungen/>.
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. [Zugriff: 18.03.2019]. URL:

- [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17\\_AM-RL-XII Dupilumab D-328 TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf).
7. GALENpharma GmbH (2012): MomeGalen Salbe; Fachinformation. Stand: 04.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  8. Dermapharm AG (2003): Karison Salbe; Fachinformation. Stand: 12.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  9. GALENpharma GmbH (1993): TriamGalen Salbe; Fachinformation. Stand: 11.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  10. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH (2018): Takrozem 1 mg/g Salbe; Fachinformation. Stand: 01.2018 [Zugriff: 21.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  11. LEO Pharma A/S (2002): Protopic 0,03 % Salbe; Fachinformation. Stand: 06.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 18.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-519/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2019-02-14.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-519/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2019-02-14.pdf).
  13. Novartis Pharma GmbH (1997): Sandimmun Optoral Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 07.2015 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  14. Statistisches Bundesamt (2017): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 17.10.2018]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
  15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apixaban (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 02.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19\\_AM-RL-XII Apixaban 2014-09-01-D-126 BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126_BAnz.pdf).
  16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivermectin. [Zugriff: 02.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2384/2015-11-27\\_AM-RL-XII Ivermectin 2015-06-01-D-170 BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2384/2015-11-27_AM-RL-XII_Ivermectin_2015-06-01-D-170_BAnz.pdf).

### 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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Dupixent sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Aus Anhang IIb der Entscheidung der Europäischen Kommission ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Dupixent® entnommen [1, 2].

#### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformationen), erfahren ist.

##### Dosierung

##### Atopische Dermatitis

##### *Erwachsene*

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

##### *Jugendliche*

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren ist in Tabelle 3-21 angegeben.

Tabelle 3-21: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis

| Körpergewicht des Patienten | Anfangsdosis                           | Folgedosen (jede zweite Woche) |
|-----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|
| unter 60 kg                 | 400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg) | 200 mg                         |
| ab 60 kg                    | 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) | 300 mg                         |

Dupilumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide (*Topical Corticosteroids*, TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (*Topical Calcineurin Inhibitors*, TCI) können angewendet werden, sollten aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Bei Patienten, deren atopische Dermatitis nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweist, 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. Falls die Behandlung mit Dupilumab unterbrochen werden muss, können die Patienten dennoch erneut erfolgreich behandelt werden.

#### Versäumte Dosen

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)*

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformationen).

##### *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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformationen).

##### *Leberfunktionsstörung*

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformationen).

##### *Körpergewicht*

Für Asthmapatienten ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis wird keine körperlsgewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformationen).

Bei Patienten von 12 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis beträgt die empfohlene Dosis alle 2 Wochen 200 mg (< 60 kg) bzw. 300 mg ( $\geq 60$  kg).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit atopischer Dermatitis unter 12 Jahren sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformationen). Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Dupilumab 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 400 mg ist in zwei Injektionen zu je 200 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

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

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab 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 Dupilumab 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 Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformationen genannten sonstigen Bestandteile.

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

Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akuten Asthmasymptomen oder akuten Exazerbationen angewendet werden. Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akutem Bronchospasmus oder *Status asthmaticus* angewendet werden.

Systemische, topische oder inhalative Kortikosteroide dürfen nach Einleitung der Therapie mit Dupilumab nicht abrupt abgesetzt werden. Eine Verringerung der Kortikosteroiddosis, sofern angemessen, sollte schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Eine solche Dosisreduktion kann mit systemischen Entzugssymptomen einhergehen und/oder Krankheiten demaskieren, die zuvor durch die systemische Kortikosteroidtherapie unterdrückt wurden.

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Kortikosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformationen)

### 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 Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Im Entwicklungsprogramm zu atopischer Dermatitis wurde nach der Anwendung von Dupilumab in sehr seltenen Fällen von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen berichtet. Eine nach Anwendung von Dupilumab auftretende anaphylaktische Reaktion wurde sehr selten im Rahmen des Asthma-Entwicklungsprogramms gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformationen).

### Helminthose

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

### Konjunktivitis-bezogene Ereignisse

Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln und die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, sollten sich einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen (Abschnitt 4.8).

### Patienten mit atopischer Dermatitis und komorbidem Asthma

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die mit Dupilumab behandelt werden und die gleichzeitig ein komorbid Asthma haben, dürfen ihre Asthma-Behandlung ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anpassen noch absetzen. Nach dem Absetzen von Dupilumab sind Patienten mit einem komorbid Asthma sorgfältig zu überwachen.

### Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht zeitgleich mit Dupilumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurde. Immunantworten auf Tdap- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformationen. Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 200-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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**

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

Daher können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Für Informationen zu Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformationen.

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

Es ist nicht damit zu rechnen, dass sich Dupilumab auf die PK gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auswirkt. Ausgehend von der Populationsanalyse hatten häufig angewendete Begleitmedikationen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dupilumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformationen). Dupilumab darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dupilumab 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 Dupilumab 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformationen).

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

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

## **Nebenwirkungen**

### Atopische Dermatitis

#### Erwachsene mit atopischer Dermatitis

#### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, Blepharitis und oraler Herpes. Im Entwicklungsprogramm zu atopischer Dermatitis wurde in sehr seltenen Fällen von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformationen).

In den Monotherapie-Studien lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen bei 1,9 % in der Placebo-Gruppe, bei 1,9 % in der Gruppe, die Q2W (einmal alle zwei Wochen) mit Dupilumab 300 mg behandelt wurde und bei 1,5 % in der Gruppe, die QW (einmal wöchentlich) mit Dupilumab 300 mg behandelt wurde. In der Studie mit begleitender topischer Kortikosteroid-(TCS-)Therapie lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen bei 7,6 % in der Gruppe mit Placebo + TCS, bei 1,8 % in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg Q2W + TCS und bei 2,9 % in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg QW + TCS.

#### Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Dupilumab 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 Dupilumab mit oder ohne begleitende TCS behandelt. Insgesamt wurden 305 Patienten mindestens ein Jahr lang mit Dupilumab behandelt.

In Tabelle 3-22 sind die in den klinischen Studien zu atopischer Dermatitis 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 3-22: Liste der Nebenwirkungen bei atopischer Dermatitis

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

#### Jugendliche mit atopischer Dermatitis

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 250 Patienten von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD-1526) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien an Erwachsenen mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie an Patienten von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD-1434) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 52 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil

in der Studie AD-1526 vergleichbar. Das bei Jugendlichen beobachtete Langzeit-Sicherheitsprofil von Dupilumab entsprach dem bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis beobachteten Profil.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei den Indikationen atopische Dermatitis und Asthma

#### *Überempfindlichkeit*

Es wurden nach der Anwendung von Dupilumab sehr selten Fälle von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen und anaphylaktischen Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformationen).

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

Eine Konjunktivitis trat häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. Bei Asthmapatienten war die Häufigkeit einer Konjunktivitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformationen).

#### *Eczema herpeticum*

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

#### *Eosinophilie*

Bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, kam es im Schnitt zu einem größeren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der Baseline (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die Eosinophilenzahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück.

Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie ( $\geq 5.000$  Zellen/ $\mu$ l) wurde bei < 2 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und < 0,5 % der Patienten unter Placebo berichtet.

#### *Infektionen*

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

#### *Immunogenität*

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

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

Etwa 6 % der Patienten mit atopischer Dermatitis oder Asthma, die Dupilumab 300 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 9 % der Patienten mit Asthma, die Dupilumab 200 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 4 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 4 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

In den 52-wöchigen Studien wurden auch ungefähr 5 % der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und etwa 1 % wies neutralisierende Antikörper auf.

Weniger als 0,4 % der Patienten zeigten 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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformationen).

#### Kinder und Jugendliche

Das bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren in klinischen Studien zu atopischer Dermatitis beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Insgesamt 107 Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit Asthma wurden in die 52-wöchige QUEST-Studie eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59

D-63225 Langen

Tel.: +49 (0) 6103 77 0

Fax: +49 (0) 6103 77 1234

Website: <http://www.pei.de>

#### **Überdosierung**

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupilumab. 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**

Dupixent 200 mg Injektionslösung: 18 Monate

Dupixent 300 mg Injektionslösung: 30 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**

Dupixent 200 mg Injektionslösung: 1,14 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.

Dupixent 300 mg Injektionslösung: 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 200-mg-Fertigspritze aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 30 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur angenommen hat.

Nach der Entnahme der 300-mg-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 [3]. Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist [1, 2].

*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 für das zu bewertende 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® 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® 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.

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheitsbedenken                                                                                     | Routine-Risikominimierungsmaßnahmen                                                                                 | Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b>                                                                  |                                                                                                                     |                                         |
| Systemische Überempfindlichkeit (einschließlich Ereignisse, die mit Immunogenität assoziiert sind)      | Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8<br>Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4<br>Rezeptpflichtiges Arzneimittel | keine                                   |
| <b>Wichtige potentielle Risiken</b>                                                                     |                                                                                                                     |                                         |
| Maligne Erkrankungen                                                                                    | Rezeptpflichtiges Arzneimittel                                                                                      | keine                                   |
| <b>Fehlende Informationen</b>                                                                           |                                                                                                                     |                                         |
| Anwendung bei pädiatrischen AD-Patienten und Asthmapatienten < 12 Jahren                                | Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2<br>Packungsbeilage Abschnitt 2<br>Rezeptpflichtiges Arzneimittel             | keine                                   |
| Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit                                                     | Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3<br>Packungsbeilage Abschnitt 2<br>Rezeptpflichtiges Arzneimittel             | keine                                   |
| Ereignisse, die mit einer Konjunktivitis in Zusammenhang stehen bei Patienten mit atopischer Dermatitis | Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8<br>Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4<br>Rezeptpflichtiges Arzneimittel      | keine                                   |
| Langzeitsicherheit                                                                                      | Rezeptpflichtiges Arzneimittel                                                                                      | keine                                   |
| Quelle: EU Risk Management Plan für Dupilumab [4]                                                       |                                                                                                                     |                                         |

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 aktuellen Fachinformationen von Dupixent® (Stand: August 2019) [1, 2], der EPAR Assessment Report [3] und der EU Risk Management Plan für Dupilumab [4] 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. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. European Medicines Agency (EMA) (2019): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: 21.08.2019]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
4. sanofi-aventis groupe (2019): EU Risk Management Plan for Dupilumab.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | Nicht zutreffend                    |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                              |

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation für Dupixent® ist August 2019 [1, 2].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Aus der Fachinformation und der darin enthaltenen Definition des Anwendungsgebiets ergeben sich keine zwingend erforderlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die Version des 3. Quartals für 2019 des EBM-Katalogs verwendet [3].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin (2019): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 3. Quartal 2019. [Zugriff: 08.07.2019]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2019.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3._Quartal_2019.pdf).