

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tralokinumab (Adtralza[®])

LEO Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Responder-Analysen zur Morbidität und Lebensqualität aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7.....	13
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Analyse stetiger Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7.....	14
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Sicherheitsendpunkte aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7	16
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	<i>Adverse Event of Special Interest</i> / UE von besonderem Interesse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DLQI 0/1	<i>Dermatology Life Quality Index</i> von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer kaum oder nicht beeinträchtigten Lebensqualität
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EASI75	Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline
EASI90	Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline
ECZTRA	<i>ECZema TRAlokinumab trial</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i>
FAS	<i>Full-Analysis-Set</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
KI	Konfidenzintervall
MCS	<i>Mental Component Summary</i> des SF-36
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed Model Repeated Measures</i>
NRS	Numerische Rating-Skala
PCS	<i>Physical Component Summary</i> des SF-36
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
RR	Relatives Risiko
SAS	<i>Safety-Analysis-Set</i>
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SCORAD75	Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline
SCORAD90	Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline
SF-36	<i>Short-Form 36 Health Survey</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	<i>Topical Corticosteroids</i> / topische Glukokortikoide (synonym: topische Kortikosteroide)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	LEO Pharma GmbH
Anschrift:	Frankfurter Straße 233 A3 63263 Neu-Isenburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	LEO Pharma A/S
Anschrift:	Industriparken 55 DK 2750 Ballerup Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tralokinumab
Handelsname:	Adtralza [®]
ATC-Code:	D11AH07
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42500
Pharmazentralnummer (PZN)	17394718, Adtralza [®] 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Bündelpackung mit 4 Fertigspritzen 17394747, Adtralza [®] 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Bündelpackung mit 12 Fertigspritzen
ICD-10-GM-Code	L20.0, L20.8, L20.9
Alpha-ID	I28531, I19541, I9918

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	17. Juni 2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen ¹	Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (<i>Topical Corticosteroids</i> , TCS) und/oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI))
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		
¹ Die vom G-BA festgelegte Zielpopulation für Tralokinumab weicht vom Zulassungstext ab (Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen). Da der Wirkstoff Tralokinumab als kontinuierliche systemische Therapie angewendet werden soll, sind die beiden Populationen als identisch anzusehen. Somit ist die Zielpopulation repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet von Tralokinumab und diese Kurzbezeichnung wird auch in den weiteren Tabellen dieses Moduls verwendet.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) entspricht der Festlegung des G-BA aus dem letzten Beratungsgespräch für Tralokinumab, welches am 28. April 2021 erfolgte.

Hinsichtlich der Zielpopulation ist zu beachten, dass die Zulassung von Tralokinumab alle Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, umfasst. Für die vorliegende Nutzenbewertung konkretisiert der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs die Zielpopulation als „*erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, [...] da der Wirkstoff Tralokinumab als kontinuierliche Therapie*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

angewendet werden soll und folglich nur bei Patienten infrage kommt, für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.“ Die Begriffe dauerhafte (systemische) Therapie und kontinuierliche (systemische) Therapie erachtet der G-BA dabei als gleichbedeutend, weshalb im weiteren Verlauf nur von kontinuierlicher systemischer Therapie gesprochen wird.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die vom G-BA festgelegte Zielpopulation – trotz der Verwendung des Begriffs „kontinuierlich“ in der Formulierung – als repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet von Tralokinumab angesehen werden kann. Die Kurzbezeichnung wird in den weiteren Tabellen dieses Moduls verwendet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Evidenz, die einen direkten Vergleich von Tralokinumab mit der aktuell vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab erlaubt, ist nicht verfügbar. Eine vergleichende Darstellung mit Dupilumab durch einen adjustierten indirekten Vergleich ist auf Grund methodischer Unterschiede im Design der in Frage kommenden Studien als nicht adäquat anzusehen.

Im vorliegenden Dossier werden die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 als beste verfügbare Evidenz für den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Tralokinumab gegenüber der zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienbeginns gültigen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – dargestellt. Beide Studien vergleichen Tralokinumab + TCS mit Placebo + TCS, jeweils mit patientenindividuell optimierten Anpassungen, einer Bedarfsbehandlung mit TCI sowie der Möglichkeit einer Therapieeskalation mittels Rescue-Therapie. Diese Vergleichstherapie wurde auch in der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT berücksichtigt und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Die Ergebnisse der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 sind im Folgenden zusammengefasst, um den medizinischen Nutzen von Tralokinumab im Vergleich zum früheren Therapiestandard zu zeigen. Für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der ursprünglich vom G-BA festgelegten zVT im Sinne der einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV wäre, auf Grund der Studiendauer, lediglich die Studie ECZTRA 7 heranzuziehen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext kann dabei als gegeben angesehen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Detaillierte Darstellung und Beschreibung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tralokinumab

Die folgenden Tabellen enthalten die Zusammenfassung der Responder-Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 1-7), Auswertungen zu kontinuierlichen Endpunkten (Tabelle 1-8) und die Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten (Tabelle 1-9) der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 zu Woche 16 bzw. Woche 26.

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Responder-Analysen zur Morbidität und Lebensqualität aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
ECZTRA 3, Woche 16		
Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126		
Morbidität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75	1,6 [1,21; 2,03]	0,0002
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90	1,5 [1,05; 2,25]	0,0216
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75	1,9 [1,12; 3,12]	0,0117
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD90	1,3 [0,60; 2,85]	0,4989
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,3 [0,97; 1,65]	0,0738
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,4 [1,12; 1,74]	0,0014
Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline	1,3 [1,08; 1,46]	0,0008
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1	2,1 [1,23; 3,47]	0,0040
ECZTRA 7, Woche 26		
Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137		
Morbidität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75	1,3 [1,09; 1,59]	0,0039
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90	1,4 [1,06; 1,86]	0,0160
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75	2,1 [1,42; 3,22]	0,0001
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD90	4,3 [1,66; 10,96]	0,0009
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,2 [0,92; 1,60]	0,1650
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,3 [1,08; 1,67]	0,0078

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline	1,4 [1,16; 1,64]	0,0002
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1	2,1 [1,25; 3,56]	0,0038
<p>Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.4). Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert</p> <p>¹ Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. früherer Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7)</p> <p>DLQI 0/1: <i>Dermatology Life Quality Index</i> von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer kaum oder nicht beeinträchtigten Lebensqualität; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; EASI90: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline; FAS: Full-Analysis-Set; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; RR: Relatives Risiko; SCORAD75: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; SCORAD90: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i></p>		

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Analyse stetiger Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	Least Squares Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 3, Woche 16 Tralokinumab + TCS: FAS = 252; Placebo + TCS: FAS = 126		
Morbidität		
Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline	-5,57 [-7,86; -3,27] < 0,001	-0,43 [-0,65; -0,21]
Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline	-10,5 [-14,7; -6,31] < 0,001	-0,51 [-0,73; -0,29]
Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-1,19 [-1,70; -0,69] < 0,001	-0,49 [-0,72; -0,26]
Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-1,27 [-1,78; -0,76] < 0,001	-0,48 [-0,71; -0,26]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	Least Squares Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline	-0,81 [-1,40; -0,21] 0,008	-0,24 [-0,46; -0,03]
Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline	-3,82 [-5,37; -2,27] < 0,001	-0,52 [-0,74; -0,29]
Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline	3,7 [-0,25; 7,66] 0,067	0,16 [-0,07; 0,38]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline	-2,67 [-3,97; -1,37] < 0,001	-0,36 [-0,58; -0,14]
ECZTRA 7, Woche 26 Tralokinumab + TCS: FAS = 138; Placebo + TCS: FAS = 137		
Morbidität		
Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline	-3,64 [-5,84; -1,43] 0,001	-0,27 [-0,53; -0,02]
Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline	-9,85 [-14,1; -5,58] < 0,001	-0,51 [-0,76; -0,25]
Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-0,96 [-1,47; -0,45] < 0,001	-0,41 [-0,67; -0,15]
Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-0,72 [-1,25; -0,19] 0,008	-0,29 [-0,55; -0,03]
Veränderung der SCORAD-VAS Komponente über Schlafstörungen im Vergleich zu Baseline	-0,71 [-1,3; -0,12] 0,019	-0,24 [-0,49; 0,01]
Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline	-3,94 [-5,62; -2,26] < 0,001	-0,53 [-0,80; -0,26]
Veränderung des Wertes der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline	2,59 [-2,1; 7,29] 0,277	0,11 [-0,15; 0,37]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung des DLQI im Vergleich zu Baseline	-1,81 [-2,99; -0,62] 0,003	-0,28 [-0,55; -0,02]
Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline: <i>Physical Component Summary</i>	2,13 [0,46; 3,8] 0,013	0,27 [0,00; 0,53]
Veränderung des SF-36 im Vergleich zu Baseline: <i>Mental Component Summary</i>	-0,4 [-2,18; 1,38] 0,661	-0,05 [-0,31; 0,22]
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Für die Studie ECZTRA 7 wurden erhobene Daten von Patienten nach persönlicher Beeinträchtigung durch die COVID-19-Pandemie als fehlend gewertet (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.4). Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	Least Squares Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
<p>unstrukturierter Kovarianzmatrix und früherer Ciclosporin-Behandlung, IGA zu Baseline sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Auf Grund der Vielzahl an Datenpunkten und damit verbundener inakzeptabler Laufzeiten wurde für die Endpunkte „Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ und „Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep-NRS</i> im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)“ ein vereinfachtes MMRM mit <i>Compound-Symmetry</i>-Struktur verwendet. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline.</p> <p>DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EQ-5D: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; SF-36: <i>Short-Form 36 Health Survey</i>; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i>; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Sicherheitsendpunkte aus den randomisierten, kontrollierten Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
ECZTRA 3, Woche 16		
Tralokinumab + TCS: SAS = 252; Placebo + TCS: SAS = 126		
Mortalität		
Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	-	-
Sicherheit		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	1,07 [0,93; 1,23]	0,3262
Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	0,24 [0,04; 1,34]	0,0765
Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen	3,04 [0,37; 25,0]	0,2763
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse²		
AESI: Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Konjunktivitis	2,77 [1,10; 7,00] 3,46 [1,25; 9,58]	0,0205 0,0087
AESI: Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Dermatitis infiziert	0,29 [0,09; 0,97] _3	0,0327 0,0048

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tralokinumab + TCS ± TCI ± Rescue vs. Placebo + TCS ± TCI ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
ECZTRA 7, Woche 26 Tralokinumab + TCS: SAS = 138; Placebo + TCS: SAS = 137		
Mortalität		
Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	-	-
Sicherheit		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	0,98 [0,87; 1,11]	0,7999
Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	0,20 [0,02; 1,68]	0,1007
Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen	0,33 [0,03; 3,32]	0,3198
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse²		
AESI: Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,14 [0,02; 1,15]	0,0311
¹ Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline (ECZTRA 3) bzw. früherer Ciclosporin-Behandlung und IGA zu Baseline (ECZTRA 7) ² Es werden nur SOC/PT mit statistisch signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$) zwischen den Studienarmen dargestellt. Die detaillierten Analysen mit allen Ergebnissen sind in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.10 zu finden. ³ Ein relatives Risiko kann auf Grund von 0 Ereignissen im Tralokinumab-Arm ohne Nullzellenkorrektur nicht berechnet werden (Risikodifferenz = -3,2 [95 %-KI: -6,2; -0,11]). AESI: <i>Adverse Event of Special Interest</i> / UE von besonderem Interesse; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: <i>Topical Corticosteroids</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Endpunktkategorie Mortalität:

Es sind keine Todesfälle aufgetreten, weshalb die Endpunktkategorie Mortalität nicht berücksichtigt wird.

Endpunktkategorie Morbidität:

Innerhalb der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 wurde die Morbidität mittels einer Vielzahl von patientenrelevanten Endpunkten abgebildet: EASI, SCORAD, Veränderung des schlimmsten Juckreizes, Schlafstörungen (*Eczema-related-Sleep-NRS*, SCORAD-VAS), POEM und EQ-5D-VAS. Viele dieser Endpunkte belegen zu Woche 16 (ECZTRA 3) bzw. 26 (ECZTRA 7) einen Vorteil bezüglich des medizinischen Nutzens von Tralokinumab in Kombination mit TCS gegenüber dem Kontrollarm.

EASI

Im Hautscore EASI erreicht in beiden Studien ein signifikant höherer Anteil von Patienten¹ unter Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS ein EASI75- bzw. EASI90-Ansprechen, also eine Verbesserung des EASI um 75 % bzw. 90 % im Vergleich zu Baseline.

In der Studie ECZTRA 3 erreichen unter Tralokinumab + TCS 56,0 % der Patienten gegenüber 35,7 % der Patienten im Placebo + TCS-Kontrollarm EASI75, womit sich ein relatives Risiko von 1,6 [95 %-KI: 1,21; 2,03] ergibt ($p = 0,0002$). EASI90 wird von 32,9 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS-Behandlung erreicht, während nur 21,4 % der Patienten unter Placebo + TCS in diesem Ausmaß ansprechen (RR: 1,5 [95 %-KI: 1,05; 2,25], $p = 0,0216$).

In der Studie ECZTRA 7 erreichen 69,6 % der Patienten zu Woche 26 mit Tralokinumab + TCS gegenüber 53,3 % der Patienten unter Placebo + TCS ein EASI75-Ansprechen (RR: 1,3 [95 %-KI: 1,09; 1,59], $p = 0,0039$). Ein vergleichbarer, deutlicher Vorteil für Tralokinumab ist zudem im EASI90-Ansprechen zu erkennen (48,6 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 35,0 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,4 [95 %-KI: 1,06; 1,86], $p = 0,0160$).

SCORAD

Im kombinierten Haut- und Symptomscore SCORAD erreicht in beiden Studien ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS ein SCORAD75- bzw. SCORAD90-Ansprechen, also eine Verbesserung um 75 % bzw. 90 % im Vergleich zu Baseline.

In der Studie ECZTRA 3 erreichen zu Woche 16 unter Tralokinumab + TCS 23,8 % der Patienten gegenüber 12,7 % der Patienten im Placebo + TCS-Kontrollarm SCORAD75, womit sich ein relatives Risiko von 1,9 [95 %-KI: 1,12; 3,12] ergibt ($p = 0,0117$). Für SCORAD90 zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS.

In der Studie ECZTRA 7 erreichen 38,4 % der Patienten zu Woche 26 mit Tralokinumab + TCS gegenüber 18,2 % der Patienten unter Placebo + TCS ein SCORAD75-Ansprechen (RR: 2,1 [95 %-KI: 1,42; 3,22], $p = 0,0001$). Ein noch deutlicherer Effekt ist im SCORAD90-Ansprechen zu erkennen (15,2 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 3,6 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 4,3 [95 %-KI: 1,66; 10,96], $p = 0,0009$).

Juckreiz

Die Studie ECZTRA 3 zeigt nach 16 Wochen einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS gegenüber Placebo + TCS bezüglich der Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Auswertung des zweiten präspezifizierten und klinisch relevanten Schwellenwertes – einer

¹ Aus Gründen der Prägnanz und einfacheren Lesbarkeit im Rahmen der Darstellung von komplexen medizinischen Sachverhalten und Studienergebnissen wird innerhalb des vorliegenden Moduls das generische Maskulin verwendet. Selbstverständlich werden dabei jedoch Personen aller Geschlechter gleichberechtigt angesprochen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline – zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS (61,0 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 43,7 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,4 [95 %-KI: 1,12; 1,74], $p = 0,0014$). Die Auswertung der Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline ergibt zu Woche 16 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied von -1,19 [95 %-KI: -1,70; -0,69] Punkten ($p < 0,001$), wobei auf Basis der Effektstärke nach Hedges' g (-0,49 [95 %-KI: -0,72; -0,26]) von einem relevanten Effekt auszugehen ist.

Bei Analyse der Ergebnisse der Studie ECZTRA 7 zur Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS. Die Auswertung des zweiten präspezifizierten und klinisch relevanten Schwellenwertes – einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline – zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS (62,8 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 47,1 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,3 [95 %-KI: 1,08; 1,67], $p = 0,0078$).

Schlafstörungen

Die Symptomatik der Schlafstörungen wurde mit zwei Instrumenten erhoben.

Eczema-related-Sleep-NRS

In der Studie ECZTRA 3 zeigt sich nach 16 Wochen auf Basis der *Eczema-related-Sleep-NRS* ein mittlerer Behandlungsunterschied von -1,27 [95%-KI: -1,78; -0,76] Punkten mit signifikantem Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p < 0,001$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke (-0,48 [95%-KI: -0,71; -0,26]) kann von einem relevanten Effekt ausgegangen werden.

Die Analyse mittels *Eczema-related-Sleep-NRS* der Studie ECZTRA 7 ergibt nach 26 Wochen einen mittleren Behandlungsunterschied von -0,72 [95 %-KI: -1,25; -0,19] Punkten mit signifikantem Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,008$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke (-0,29 [95%-KI: -0,55; -0,03]) kann jedoch nicht mit Sicherheit von einem relevanten Effekt ausgegangen werden, da das Konfidenzintervall die Irrelevanzschwelle von -0,2 einschließt.

SCORAD-VAS-Komponente zu Schlafstörungen

In der Studie ECZTRA 3 zeigt sich nach 16 Wochen ein mittlerer Behandlungsunterschied auf Basis der SCORAD-VAS von -0,81 [95%-KI: -1,40; -0,21] Punkten mit signifikantem Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,008$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke (-0,24 [95%-KI: -0,46; -0,03]) kann jedoch nicht mit Sicherheit von einem relevanten Effekt ausgegangen werden, da das Konfidenzintervall die Irrelevanzschwelle von -0,2 einschließt.

Die Analyse mittels SCORAD-VAS der Studie ECZTRA 7 ergibt nach 26 Wochen einen mittleren Behandlungsunterschied von -0,71 [95 %-KI: -1,3; -0,12] Punkten ($p = 0,019$). Unter Berücksichtigung der Effektstärke (-0,24 [95 %-KI: -0,49; 0,01]) kann jedoch nicht mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit von einem relevanten Effekt ausgegangen werden, da das Konfidenzintervall die Irrelevanzschwelle von -0,2 einschließt.

Insgesamt ist der Nachweis eines klinisch relevanten Vorteils von Tralokinumab gegenüber der Vergleichstherapie im Hinblick auf Schlafstörungen auf Basis dieser Erhebungen daher nicht sicher möglich.

POEM

In der Studie ECZTRA 3 zeigen nach Behandlung mit Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS signifikant mehr Patienten zu Woche 16 eine Verbesserung des POEM, einem patientenberichteten Fragebogen zur Symptomatik der atopischen Dermatitis, um ≥ 4 Punkte (79,6 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 63,4 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,3 [95 %-KI: 1,08; 1,46], $p = 0,0008$).

In der Studie ECZTRA 7 zeigt die Responder-Analyse zur Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte zu Woche 26 einen statistisch signifikanten Vorteil für Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS (77,8 % der Patienten mit Tralokinumab + TCS vs. 56,7 % der Patienten mit Placebo + TCS, RR: 1,4 [95 %-KI: 1,16; 1,64], $p = 0,0002$).

EQ-5D-VAS

Die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach Einschätzung des Patienten – erfasst mittels EQ-5D-VAS – zeigt in beiden Studien einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Tralokinumab + TCS.

Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie Morbidität

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens für Tralokinumab auf Basis der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 zeigen sich positive Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität im Hinblick auf die Verbesserung der Hautsymptome sowie eine Verringerung weiterer krankheitsassoziierter Symptome, wie Juckreiz und Schlafstörungen.

Im Vergleich zur ursprünglichen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – zeigt sich in der Studie ECZTRA 7 in der Mehrheit der Endpunkte unter Tralokinumab eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung. Dies wird vor allem auf Basis der Analysen zu EASI, SCORAD und POEM deutlich.

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Innerhalb der Studie ECZTRA 7 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl in einem krankheitsspezifischen (DLQI) wie auch einem generischen Fragebogen (SF-36) erhoben, während in der Studie ECZTRA 3 nur der DLQI erfasst wurde.

DLQI

Im krankheitsspezifischen Fragebogen DLQI zeigt sich in der Studie ECZTRA 3 zu Woche 16 ein deutlicher Vorteil im Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1“, also Patienten mit kaum oder nicht beeinträchtigter Lebensqualität. Hier erreichen unter Tralokinumab + TCS 24,6 % der Patienten den genannten Endpunkt, während dies im Placebo + TCS-Arm nur 11,9 % der Patienten gelingt. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 2,1 [95 %-KI: 1,23; 3,47] mit statistisch signifikantem Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,0040$).

Auch die Studie ECZTRA 7 zeigt zu Woche 26 einen deutlichen Vorteil für Tralokinumab + TCS im Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von DLQI 0/1“. Dort erreichen 26,1 % der Patienten unter Behandlung mit Tralokinumab + TCS dieses Kriterium, während im Placebo + TCS-Kontrollarm nur 12,5 % der Patienten ein entsprechendes Ansprechen zeigen. Dies resultiert in einem relativen Risiko von 2,1 [95 %-KI: 1,25; 3,56], ($p = 0,0038$).

SF-36

Im generischen Fragebogen SF-36 zeigt sich bei Auswertung der *Physical Component Summary* der Studie ECZTRA 7 zu Woche 26 ein signifikanter Behandlungsunterschied von 2,13 [95 %-KI: 0,46; 3,80] Punkten ($p = 0,013$) zugunsten des Tralokinumab + TCS-Arms. Unter Berücksichtigung der Effektstärke nach Hedges' g (0,27 [95 %-KI: 0,00; 0,53]) ist jedoch keine Bewertung des Ergebnisses möglich, da der Effektschätzer im Bereich der Irrelevanz liegen könnte.

Die Auswertung der *Mental Component Summary* zeigt in der Studie ECZTRA 7 nach 26 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen Tralokinumab + TCS und Placebo + TCS.

Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens zeigt sich auf Basis der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Behandlung mit Tralokinumab.

Im Vergleich zur ursprünglichen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – zeigt sich in der Studie ECZTRA 7 unter Tralokinumab eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Dies wird vor allem auf Basis der Analysen des DLQI deutlich.

Endpunktkategorie Sicherheit:

Die Auswertungen der unerwünschten Ereignisse der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 bestätigen das bereits aus früheren Studien bekannte, mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil von Tralokinumab und dessen gute Verträglichkeit.

So zeigen in der Studie ECZTRA 3 sowohl die Gesamtrate aller UE, die Gesamtrate aller SUE als auch die Gründe für Studienabbruch durch UE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Innerhalb der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) liegen in der Studie ECZTRA 3 nur wenige signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. So treten unter Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS mehr AESI der Kategorie „Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis“ in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ im PT „Konjunktivitis“ auf (11,1 % der Patienten vs. 3,2 % der Patienten). Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 3,46 [95 %-KI: 1,25; 9,58] ($p = 0,0087$). Zwar wurden alle Events dieses PT als „mild“ oder „moderat“ eingestuft, dennoch liegt hier ein Nachteil für Tralokinumab + TCS vor. Dieser negative Effekt stellt jedoch die beträchtlichen positiven Effekte von Tralokinumab nicht in Frage.

Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Studie ECZTRA 3 liegt in den Auswertungen der AESI „Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern“ innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ vor. Dort berichten 3,2 % der Patienten im Placebo + TCS-Kontrollarm ein UE des PT „Dermatitis infiziert“, während unter Tralokinumab + TCS kein Ereignis protokolliert ist. Es ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Tralokinumab + TCS ($p = 0,0048$), wobei ohne Nullzellenkorrektur auf Grund der fehlenden Events in einem Studienarm nur die Risikodifferenz angegeben werden kann (RD: -3,2 [95 %-KI: -6,2; -0,11]).

Auch in der Studie ECZTRA 7 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen in Bezug auf die Gesamtrate aller UE, die Gesamtrate aller SUE sowie den Gründen für Studienabbruch durch UE.

Innerhalb der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse liegt für die Studie ECZTRA 7 nur ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. So wird für die AESI „Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern“ von einem signifikant niedrigeren Anteil an Patienten unter Tralokinumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS ein Ereignis in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ berichtet (RR: 0,14 [95 %-KI: 0,02; 1,15], $p = 0,0311$).

Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie Sicherheit

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens für Tralokinumab auf Basis der Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 zeigt sich das mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil von Tralokinumab und dessen gute Verträglichkeit. Es liegen nur wenige statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Tralokinumab + TCS in einzelnen, oft unspezifischen SOC/PT vor. Die darin aufgetretenen Ereignisse wurden in der überwiegenden Mehrheit als „mild“ oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„moderat“ eingestuft und stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Tralokinumab daher nicht in Frage.

Im Vergleich zur ursprünglichen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – zeigen sich bei Auswertung der unerwünschten Ereignisse aus der Studie ECZTRA 7 unter Tralokinumab keine statistisch signifikanten Ergebnisse, die einen klinisch relevanten Vor- oder Nachteil unter Behandlung mit Tralokinumab zeigen.

Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tralokinumab

Der medizinische Nutzen von Tralokinumab zeigt sich in den Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 anhand deutlicher Verbesserungen in der Endpunktkategorie Morbidität der Patienten im Hinblick auf die Besserung der Hautsymptome und eine Verringerung weiterer krankheitsassoziierter Symptome, wie Juckreiz und Schlafstörungen, sowie einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gleichzeitig zeichnet sich Tralokinumab durch ein gutes Sicherheitsprofil aus. Zusätzlich bietet Tralokinumab im Rahmen der Erhaltungstherapie die Option einer Intervallstreckung. Für die kontinuierlichen systemischen Therapien ergibt sich damit im Rahmen der Zulassung erstmalig die Möglichkeit eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen. Statt der regulären Dosierung alle zwei Wochen kann die Behandlung bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers alle vier Wochen erfolgen.

Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Tralokinumab wären grundsätzlich die Ergebnisse der Studie ECZTRA 7 nach 26 Wochen heranzuziehen. In dieser Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit TCS, untersucht – wobei je nach patientenindividuellem Bedarf zusätzlich die Anwendung von TCI sowie eine Therapieeskalation möglich waren. Die Intervention des Kontrollarms entspricht damit einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, welches zum Zeitpunkt der Studienplanung die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darstellte. Diese Vergleichstherapie wurde auch in der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT berücksichtigt und wäre daher heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Gegenüber dieser zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – zeigen sich in der Studie ECZTRA 7 klinisch relevante, positive Effekte mit deutlichen Verbesserungen in der Endpunktkategorie Morbidität sowie deutlichen Verbesserungen in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugunsten von Tralokinumab. In Bezug auf die Sicherheitsendpunkte ergeben sich keine klinisch relevanten Vor- oder Nachteile für Tralokinumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV ließe sich damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tralokinumab in Kombination mit TCS gegenüber dem zum Zeitpunkt der Studienplanung geltenden Therapiestandard, einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, ableiten. Dieser Zusatznutzen basiert auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung durch Tralokinumab.

Gegenüber der aktuell vom G-BA bestimmten zVT, Dupilumab, liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches wird in Anbetracht der verfügbaren Evidenz aus methodischen Gründen als nicht valide eingeschätzt. Daher kann formal der Zusatznutzen gegenüber der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt werden.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV ließe sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tralokinumab in Kombination mit TCS gegenüber dem zum Zeitpunkt der Studienplanung geltenden zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, ableiten. Dazu wären die Ergebnisse der Studie ECZTRA 7 nach 26 Wochen heranzuziehen. Der Zusatznutzen basiert auf einer Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung durch Tralokinumab.

Gegenüber der aktuell vom G-BA bestimmten zVT, Dupilumab, liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches wird in Anbetracht der verfügbaren Evidenz aus methodischen Gründen als nicht valide eingeschätzt. Daher kann formal der Zusatznutzen gegenüber der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt werden.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das für Tralokinumab zugelassene Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Die Eignung für eine systemische Therapie kann dabei aus der in der deutschen Leitlinie enthaltenen Checkliste abgeleitet werden. Demnach ist eine Systemtherapie für Patienten mit gesicherter Diagnose der atopischen Dermatitis bei Vorliegen eines relevanten objektiven Schweregrades, relevanter subjektiver Belastung sowie einem fehlenden Therapieansprechen oder fehlenden Erfolgsaussichten von topischer Medikation bzw. Phototherapie angezeigt.

Im Beratungsgespräch im April 2021 wurde die Zielpopulation von Tralokinumab vom G-BA konkretisiert als: „*erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, [..]*“.

Die vom G-BA festgelegte Zielpopulation für Tralokinumab weicht vom Zulassungstext ab (Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen). Da aber der Wirkstoff Tralokinumab als kontinuierliche systemische Therapie angewendet werden soll, sind die beiden Populationen als identisch anzusehen. Somit ist die Zielpopulation repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet von Tralokinumab.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Mehrheit der von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis betroffenen Patienten berichtet von einer unzureichenden Krankheitskontrolle und leidet, neben den offensichtlichen dermatologischen Manifestationen, an weiteren die Lebensqualität oft erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einschränkenden Auswirkungen wie Juckreiz, Schlafstörungen und psychischen Komorbiditäten. Insgesamt führt die Krankheit bei vielen Patienten dadurch zu teils massiven Einschränkungen bei Tätigkeiten des Alltags, sozialen Interaktionen, Freizeitgestaltung und Berufswahl. Die atopische Dermatitis ist daher global gesehen diejenige chronische Hautkrankheit, die betroffenen Patienten über viele Jahre der höchsten Belastung aussetzt.

Lange Zeit standen Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis, die nicht mit topischer Therapie alleine ausreichend behandelbar war, als einzige zugelassene systemische Therapieoptionen die Gabe von oralen Glukokortikoiden oder Ciclosporin zur Verfügung. Beide Behandlungen zeigen jedoch teils schwere Nebenwirkungen und sind grundsätzlich nicht für eine langfristige Behandlung geeignet. Mit der Einführung von Dupilumab in den deutschen Versorgungskontext wurde erstmalig eine kontinuierliche systemische Therapieoption verfügbar. Dupilumab stellt daher zweifellos einen deutlichen Fortschritt für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis dar, der sich inzwischen auch in der praktischen Anwendung bewährt und im Therapiealgorithmus niedergeschlagen hat. 2020 wurde mit Baricitinib ein weiterer, kontinuierlich anwendbarer systemischer Wirkstoff für das Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis zugelassen. Aktuell ist noch nicht abzusehen, welchen Stellenwert die Wirkstoffklasse der Januskinase-Inhibitoren schlussendlich im Therapiealgorithmus der atopischen Dermatitis einnehmen wird.

Aus medizinischer Sicht ist es wünschenswert, die Auswahl an wirksamen, langfristig anwendbaren und vor allem nebenwirkungsarmen systemischen Therapieoptionen weiter zu erhöhen, um auf patientenindividuelle Bedürfnisse und Notwendigkeiten reagieren zu können sowie weitere Therapieoptionen bei sekundärem Therapieversagen zur Verfügung zu haben.

Mit Tralokinumab steht nun eine weitere wirksame, langfristig anwendbare Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen zur Verfügung. Zusätzlich bietet Tralokinumab als kontinuierliche systemische Therapie erstmalig im Rahmen der Zulassung die Option einer Reduktion des regulären, zweiwöchentlichen Dosierungsintervalls auf eine Dosis alle vier Wochen. Dies kann bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers erwogen werden, womit implizit auch die Wünsche der Patienten Berücksichtigung finden. Diese Option führt, bei weiterhin hoher Wirksamkeit, zu einer deutlichen Verringerung der Behandlungstage im Vergleich zu den täglich oder zweiwöchentlich zu dosierenden, systemischen Behandlungsalternativen im Anwendungsgebiet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	51.622 – 53.036
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Zusatznutzen gegenüber Dupilumab nicht belegt	51.622 – 53.036
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	8.863,47 € - 17.795,11 € ¹

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Die hier angegebene Spanne stellt die kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Tralokinumab dar. Das Behandlungsintervall kann dabei zwei oder vier Wochen betragen, da für Tralokinumab bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden kann. Aktuelle Prognosen auf Basis der bisher verfügbaren Studiendaten für Tralokinumab gehen von einem relevanten Anteil der Patienten in einer Größenordnung von etwa einem Drittel aus, der für eine Erhaltungstherapie mit einer verringerten Applikationsfrequenz in Frage kommt. Daher ist bei Betrachtung aller Tralokinumab-Patienten von durchschnittlichen Arzneimittelkosten deutlich unterhalb der hier in der Spanne angegebenen Obergrenze auszugehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Dupilumab	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	17.795,11 € ¹
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
¹ Die dargestellten Jahrestherapiekosten ergeben sich aus einer kontinuierlichen Erhaltungstherapie mit zweiwöchentlicher Applikationsfrequenz nach Fachinformation				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Adtralza[®] sind in der Fachinformation dargelegt. Es ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen aus der Entscheidung der Europäischen Kommission (Anhang IIb).

Dosierung

Die Behandlung soll von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung der atopischen Dermatitis erfahren ist.

Die empfohlene Tralokinumab-Dosis für Erwachsene beträgt 600 mg (vier Injektionen zu je 150 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg (zwei Injektionen zu je 150 mg) alle zwei Wochen als subkutane Injektion.

Bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, kann im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden. Die Wahrscheinlichkeit zur Erhaltung einer erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Haut kann bei einer Dosierung alle vier Wochen geringer sein (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

Tralokinumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Die Anwendung von topischen Kortikosteroiden kann, falls angemessen, einen zusätzlichen Effekt auf die Gesamtwirksamkeit von Tralokinumab haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Topische Calcineurininhibitoren können angewendet werden, sollten aber nur auf die Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt bleiben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosisanpassungen für älteren Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder eingeschränkter Leberfunktion werden nicht empfohlen. Für Patienten mit hohem Körpergewicht (> 100 kg) ist eine Reduzierung der Dosierung auf alle vier Wochen möglicherweise nicht angebracht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tralokinumab bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht belegt.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Nachdem die Fertigspritzen aus dem Kühlschrank genommen wurden, sollen sie vor der Injektion über 30 Minuten Zimmertemperatur annehmen.

Tralokinumab wird subkutan in den Oberschenkel oder den Bauch injiziert, außerhalb eines 5 cm großen Bereiches um den Bauchnabel. Bei Verabreichung durch eine andere Person kann die Injektion auch in den Oberarm erfolgen.

Die Anfangsdosis von 600 mg ist in vier Injektionen zu je 150 mg Tralokinumab an unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen für jede Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Tralokinumab darf nicht an Stellen, an denen die Haut empfindlich oder verletzt ist, oder in Narbengewebe bzw. Hämatome injiziert werden.

Tralokinumab kann durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson verabreicht werden, sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet. Vor der Anwendung sind Patienten und/oder Pflegepersonen in der Verabreichung von Tralokinumab angemessen zu schulen.

Gegenanzeigen

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

Weitere Informationen und Angaben, unter anderem zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen sowie Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen.