

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Upadacitinib (RINVOQ®)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

### **Modul 3 A**

*Behandlung der mittelschweren bis schweren  
atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und  
Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche  
systemische Therapie infrage kommen*

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

Stand: 31.08.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</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.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	56
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	56
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	57
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	57
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	66
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	74
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	74
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	74

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 78

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Prognostizierte 1-Jahres-Prävalenz der AD in Deutschland für das Jahr 2021 ...	29
Tabelle 3-2: Prognostizierte Inzidenz der AD in Deutschland für das Jahr 2021 .....	30
Tabelle 3-3: 5-Jahres-Prognose der Prävalenzentwicklung der AD bei jugendlichen und erwachsenen Patienten .....	31
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prognose der Inzidenzentwicklung der AD bei jugendlichen und erwachsenen Patienten .....	32
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	33
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten (GKV-Zielpopulation) gemäß den G-BA-Beschlüssen zu Dupilumab und Baricitinib .....	34
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	52
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	53
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	54
Tabelle 3-16: Überwachung der Laborparameter .....	59
Tabelle 3-17: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Upadacitinib und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung.....	67
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	75

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Gesunde Haut (links) und Haut mit AD (rechts) .....	14
Abbildung 2: Immunpathogenese der AD .....	16
Abbildung 3: Die AD ist häufig mit weiteren Krankheitsbildern assoziiert. ....	21

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	atopische Dermatitis
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ALC	absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count)
ANC	absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AP	alkalische Phosphatase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
bDMARD	biologisches DMARD
CFP-10	Culture Filtrate Protein 10
CXCL	CXC-Motiv Ligand
DC	dendritische Zelle (Dendritic Cell)
DILI	arzneimittelinduzierte Leberschäden (Drug-induced Liver Injury)
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-modifying Anti-rheumatic Drug)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EASI	Eczema Area and Severity Index
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EOS	eosinophile Granulozyten
EPAR	European Public Assessment Report
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target of 6 kDa
ETFAD	European Task Force on Atopic Dermatitis
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinaltrakt
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transferase
GT	Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
HDL	High Density Lipoprotein
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Classification of Diseases, 10 <sup>th</sup> Revision, German Modification)
IFN	Interferon
IGA	Investigator's Global Assessment
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IL-31RA	IL-31 Rezeptor A
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LC	Langerhans Zelle (Langerhans Cell)
LDL	Low Density Lipoprotein
LE	Lungenembolie
MACE	schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events)
MTX	Methotrexat
NMSC	nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non-Melanoma Skin Cancer)
NRS	Numerical Rating Scale
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
oSCORAD	objektiver SCORAD
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE4	Phosphodiesterase type 4
PGA	Patient Global Assessment

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PKV	private Krankenversicherung
p.o.	peroral
POEM	Patient-oriented Eczema Measure
PO-SCORAD	Patient-oriented-SCORAD
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit eines Arzneimittels (Periodic Safety Update Reports)
PZN	Pharmazentralnummer
QD	einmal täglich
RA	rheumatoide Arthritis
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
s.c.	subkutan
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SCS	systemische Glukokortikosteroide
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen
TB	Tuberkulose
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikosteroide
Th	T-Helfer
TSLP	Thymic Stromal Lymphopietin
TVT	tiefe Venenthrombose
TYK	Tyrosinkinase
UV	Ultraviolettstrahlung
VAS	visuelle Analogskala
vIGA-AD	validierter IGA für AD
VTE	venöse Thromboembolie
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Upadacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt festgelegt:

Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikosteroiden [TCS] und/oder topischen Calcineurininhibitoren [TCI]) (1)

### 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen (2).

Die Festlegung der ZVT in der vorliegenden Indikation war Gegenstand eines initialen Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 31. Juli 2017 (Beratungsanforderung: 2017-B-084), am 09. August 2018 (Beratungsanforderung: 2018-B-095) sowie am 07. Oktober 2020 (Beratungsanforderung: 2020-B-215) und wurde weiterhin mit dem Schreiben vom 29. Mai 2020 (Information über eine Änderung der ZVT zu Beratungsanforderung 2018-B-095) sowie zuletzt mit dem Schreiben vom 28. Juni 2021 (Information über eine Änderung der ZVT zu Beratungsanforderung 2021-B-182-z (2020-B-215)) aktualisiert (1).

Die ZVT für die kontinuierliche systemische Therapie Upadacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:

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

AbbVie stimmt der Wahl der ZVT Dupilumab zu.

*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 4. 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.*

Die verwendeten Informationen wurden der Fachinformation zu Upadacitinib sowie dem vorliegenden Schriftverkehr zu Beratungsgesprächen beim G-BA (insbesondere der aktuellen Information des G-BA über eine Änderung der ZVT mit Schreiben vom 28. Juni 2021) entnommen.

### **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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2021-B-182-z (2020-B-215). Upadacitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis. Schreiben vom 28.06.2021. 2021.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten / RINVOQ® 30 mg Retardtabletten. Stand: August 2021. 2021.

## 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.*

#### **Beschreibung der atopischen Dermatitis**

Die AD ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen. Bei der AD (weitere Bezeichnungen sind Neurodermitis und atopisches Ekzem) handelt es sich um eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht ansteckende, entzündliche Hauterkrankung, wobei bei der mittelschweren bis schweren Form eines der Leitsymptome ein oft fast unerträglicher Juckreiz ist (1-3).

Eine AD kann sich durch entzündliche, schuppige, nässende und krustenbildende Hautläsionen bis hin zu Hautverdickungen und konfluierenden Knötchen (Lichenifikation) äußern (2, 4, 5). Die Erkrankung ist mit leichten, intermittierenden bis hin zu schweren, konstanten Verläufen sehr heterogen ausgeprägt, wobei die Krankheitsschübe von unterschiedlicher Dauer und Schwere gekennzeichnet sein können (1, 6).

Die AD selbst und damit verbundene Auswirkungen, im Besonderen der starke Juckreiz, können deutliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität zur Folge haben und zu Schwierigkeiten im sozialen Umfeld sowie zu psychosozialen Auswirkungen wie Depressionen führen (1). Zusätzlich schaffen vor allem sichtbare Hautläsionen, insbesondere im Kopf-Hals-Bereich, einen erheblichen Leidensdruck und beeinträchtigen Selbstwertgefühl und soziale Interaktionen (5, 7, 8). Obwohl sich die AD in jedem Lebensalter entwickeln kann, beginnt sie oft in der frühen Kindheit noch vor dem fünften Lebensjahr (9). Bei etwa 10 – 30 % der Patienten, die im Kindesalter von der AD betroffen sind, persistiert die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter (10-12). In zwei britischen Kohortenstudien wurde beobachtet, dass sich die Erkrankung bei 40 % bzw. bei 43 % der Betroffenen erst im Erwachsenenalter manifestierte (13).

#### **Zielpopulation von Upadacitinib**

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen (14). Da Upadacitinib für die kontinuierliche Anwendung vorgesehen ist, entspricht die Zielpopulation von Upadacitinib den Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen.

Um für eine systemische Therapie in Frage zu kommen, müssen objektive (z. B. Eczema Area and Severity Index [EASI] > 15 oder hohe Frequenz an Schüben) und subjektive Kriterien (z. B. Juckreiz > 6) sowie ein fehlendes Therapieansprechen (auf topische Therapien, Phototherapie oder systemische Therapien oder keine Aussicht auf Erfolg mit lokalen Maßnahmen) vorhanden sein. Die Patienten in der Zielpopulation benötigen aufgrund des chronisch-rezidivierenden Verlaufs und der Schwere der Erkrankung sowie des unzureichenden Ansprechens auf Schubtherapien eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität, die nur mit einer kontinuierlichen systemischen Therapie zu erreichen ist.

Die Darstellung der Erkrankung in den folgenden Abschnitten fokussiert auf diese Zielpopulation (Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen).

### **Ätiologie und Pathogenese**

Der zugrundeliegende Pathomechanismus der AD ist noch nicht vollständig geklärt. Für die Entstehung der AD ist ein komplexes Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition und verschiedenen umweltbedingten Auslösefaktoren verantwortlich, die an der Erstmanifestation und dem Auftreten von Krankheitsschüben wesentlich beteiligt sind. Ebenso wird als einer der Schlüsselfaktoren eine Fehlregulation der Immunantwort beobachtet (s. u.) (1, 3, 15).

Das Vorliegen einer Allergie im frühen Kindesalter sowie Umweltfaktoren, wie Ernährungsgewohnheiten, Übergewicht, Tabakgenuss oder Klimaeinflüsse, stellen Auslöse- und Provokationsfaktoren dar, welche die Entstehung einer AD begünstigen können (4, 15).

Der zentrale pathophysiologische Aspekt der AD ist die Dysfunktion der epithelialen Hautbarriere (3). Bei Patienten mit AD erfüllt die Hornschicht nicht ihre Schutzfunktion, und die geschädigte Haut bietet weniger Schutz vor dem Eindringen von Allergenen, Krankheitserregern und Reizstoffen (siehe Abbildung 1) (16).

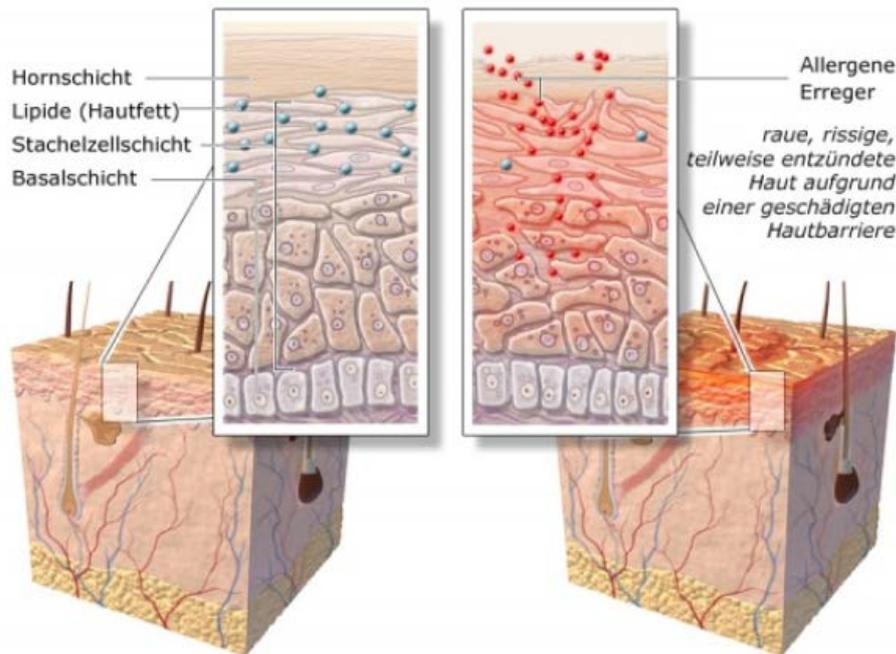


Abbildung 1: Gesunde Haut (links) und Haut mit AD (rechts)

AD: atopische Dermatitis

Quelle: nach (16)

Die defekte Hautbarriere bei AD kann unterschiedlichen Ursprungs sein. Zum einen sind genetische Defekte beschrieben, die zur Dysfunktion der Hautbarriere führen und dadurch das Eindringen von Allergenen und Krankheitserregern erleichtern, was zu Entzündungsreaktionen führt (die sogenannte „Outside-in-Hypothese“) (3). Ein wichtiger prädisponierender Faktor ist die Existenz von Loss-of-Function-Mutationen im Gen, das für das Filaggrin-Protein kodiert (3, 15, 17). Bei Patienten mit entsprechenden Mutationen wurden eine trockene Haut und ein früher Krankheitsbeginn der AD beobachtet. Eine erhöhte Expression von Interleukin-1 (IL-1) im *Stratum corneum* und eine Stressantwort vermittelt durch Typ-1-Interferone werden mit den Loss-of-Function-Mutationen im Filaggrin-Gen in Verbindung gebracht (3).

Neben der Hypothese, dass genetische Faktoren als Auslöser von AD betrachtet werden können, sprechen eine Reihe von Gründen dafür, dass einige Formen der AD vorwiegend durch polarisierte Immunsignalwege hervorgerufen werden, welche die terminale Differenzierung von Keratinozyten herunterregulieren und so zu einem sekundären Defekt der Hautbarriere führen (die sogenannte „Inside-out-Hypothese“). Dafür spricht, dass die meisten Patienten mit AD keine Mutation im Filaggrin-Gen aufweisen. Ebenso ist die Mehrheit der Patienten, die im Kindesalter an AD litten, als Erwachsene symptomfrei trotz Mutation im Filaggrin-Gen. Sowohl in läsionaler als auch läsionsfreier Haut sind neben Filaggrin diverse andere am Aufbau einer intakten Hautbarriere beteiligte Proteine gestört. Zudem können die Krankheitsaktivität bzw. abnorme epidermale Reaktionen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung maßgeblich durch breit angelegte immunsuppressive Therapien bzw. durch immunspezifische Therapeutika verringert werden. Die Hautläsionen der AD gehen immer mit einer Immunaktivierung einher, und bei der Mehrzahl der AD-Patienten findet sich eine

Mischung aus genetischen Defekten der Hautbarriere sowie immunologischer Signalwege, die stark durch Umweltfaktoren beeinflusst sind (3).

Charakteristisch für die AD ist ein zugunsten der T-Helfer (Th)2-Zellen verschobenes Th1/Th2-Ungleichgewicht. Die Immunantwort im Verlaufe einer AD ist durch zwei Phasen charakterisiert. In der Anfangs- und Akutphase überwiegt eine Th2-Immunantwort (IL-4, IL-13, Thymic Stromal Lymphopoietin [TSLP] und eosinophile Granulozyten [EOS]) (15), wobei den Zytokinen IL-4 und IL-13 eine besondere Rolle zukommt (18). Sie stimulieren B-Zellen über die Januskinasen 1 und 3 (JAK1/JAK3), was zur Bildung von Immunglobulin E (IgE) führt (18, 19). Weiterhin blockieren IL-4 und IL-13 die Expression von Filaggrin, Loricrin und Involucrin und fördern damit die Destabilisierung der interzellulären Tight Junctions, was insgesamt in einer Beeinträchtigung der Hautbarriere resultiert (18, 20).

Bei chronischen Hautläsionen der AD führt die IL-12-Produktion zur Differenzierung und Aktivierung von Th1-vermittelten Immunreaktionen (21). Eine wichtige Rolle spielt IL-22, das durch Bindung an seinen heterodimeren Rezeptor zur Aktivierung von JAK1 und Tyrosinkinase 2 (TYK2) sowie zur Phosphorylierung von STAT3 (Signal Transducers and Activators of Transcription) führt. Eine erhöhte IL-22-Konzentration in den Läsionen induziert die Proliferation von Keratinozyten und bedingt eine epidermale Verdickung, Störung der Hautbarriere sowie eine erhöhte Expression von TSLP und IL-33 (18, 20). Außerdem geht der entzündungsbedingte Juckreiz auf die Aktivität von TSLP und IL-31 zurück (20).

Bereits in läsionsfreier und klinisch scheinbar normaler Haut von AD-Patienten liegt eine latente Entzündung vor, die durch eine verstärkte Infiltration von Immunzellen gekennzeichnet ist. Das Expressionsmuster etlicher terminaler Differenzierungsgene ist verändert und unterscheidet sich von gesunder Haut (3, 22). In Abbildung 2 sind die beteiligten Signalwege zusammengefasst.

Allen diesen an der Pathogenese der AD beteiligten Prozessen und Zytokinen (z. B. IL-4, IL-13, IL-22 und IL-31) ist gemein, dass sie zur Signalübertragung von einer nachgelagerten Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs abhängig sind. JAK-Inhibitoren stellen somit eine vielversprechende therapeutische Intervention zur Therapie der AD dar (19, 20).

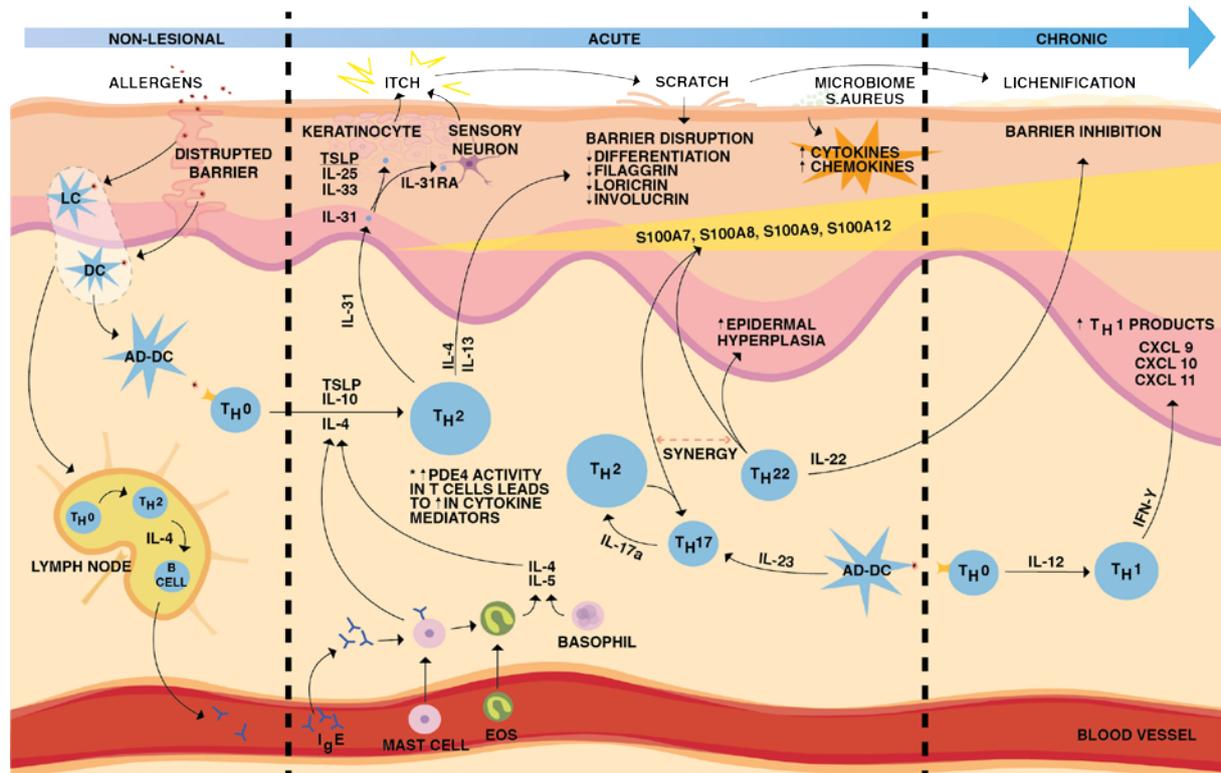


Abbildung 2: Immunpathogenese der AD

AD: atopische Dermatitis; CXCL: CXC-Motiv Ligand; DC: dendritische Zelle; EOS: eosinophile Granulozyten; IFN: Interferon; IgE: Immunglobulin E; IL: Interleukin; IL-31RA: IL-31 Rezeptor A; LC: Langerhans Zelle; PDE4: Phosphodiesterase type 4; Th: T-Helfer; TSLP: Thymic Stromal Lymphopoietin

Quelle: Modifiziert nach (21)

## Symptome und Verlauf der Erkrankung

Der Verlauf der AD kann durch episodisch auftretende Schübe (Phasen von akuter Verschlechterung) gekennzeichnet sein, wobei die Krankheitsschübe unterschiedlich in Dauer und Schwere sein können, bis hin zu einem Verlauf mit konstant hoher Krankheitsaktivität (1, 6).

Während Patienten mit akuter AD entzündliche, schuppige, nässende, krustenbildende und erythematöse Hautläsionen aufweisen, wird das klinische Bild in der chronischen Phase von juckenden Hautverdickungen und konfluierenden Knötchen (Lichenifikation) geprägt. Zudem weisen AD-Patienten nicht sichtbare subklinische Entzündungen (Mikroinflammationen) und ein fehlreguliertes Genexpressionsmuster auch in läsionsfreier Haut auf (4, 23).

Die Hautläsionen können an jeder Stelle des Körpers auftreten und zeigen typischerweise eine altersbezogene Verteilung (4). Bei Säuglingen handelt es sich im Allgemeinen um eine akute AD mit Hautläsionen im Gesicht sowie den Streckseiten der Gliedmaßen. Der Torso kann betroffen sein, während der Windelbereich in der Regel ausgespart ist. Bei älteren Kindern und jugendlichen Patienten sind – wie bei den erwachsenen Patienten – typischerweise nicht mehr

die Streck-, sondern die Beugeseiten der Extremitäten betroffen. Bei Kindern, jugendlichen und erwachsenen Patienten treten die Läsionen vornehmlich in den Kniekehlen, Armbeugen und im Nacken auf; auch Handflächen, Fußsohlen und Augenlider können betroffen sein. (4, 6, 16). Die Befallsmuster zeigen eine große phänotypische Variabilität, wobei am häufigsten die Beugeseiten und das Gesicht betroffen sind (5, 8). Somit weisen jugendliche und erwachsene Patienten ähnliche klinische Merkmale auf, wenn auch die individuelle Ausprägung und der Verlauf der Erkrankung bei jedem Patienten unterschiedlich sind.

Juckreiz stellt eines der Schlüsselsymptome bei AD-Patienten dar und kann zu Schlafstörungen, einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und psychosozialen Auswirkungen führen (1, 24-27). In einer Phase-IIb-Studie wurde der Juckreiz von 46,3 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD als schwerwiegend und von 14,2 % der Teilnehmer als unerträglich eingestuft. Dabei berichtete die Mehrheit der Patienten (85,8 %) von Juckreiz an jedem Tag der Woche, und 41,5 % gaben an, Juckreiz an 18 Stunden oder mehr pro Tag zu verspüren (24). Bei einer weiteren klinischen Untersuchung zu den Merkmalen des Juckreizes wurde beobachtet, dass die meisten Teilnehmer (81,8 %) seit Jahren Juckreiz hatten. Bei 37,7 % der Teilnehmer war der Juckreiz kontinuierlich, während für die übrigen Teilnehmer der Juckreiz intermittierend war. Für 12,9 % der Teilnehmer war die Intensität des Juckreizes unerträglich; 30,6 % der Patienten ordneten den Juckreiz als schwerwiegend ein. 11,9 % der Teilnehmer bemerkten den Juckreiz zwischen 18 und 23 Stunden pro Tag und 8,8 % den ganzen Tag (27). In einer Querschnittsstudie an Erwachsenen mit AD gaben 26,6 % der Patienten an, oft oder jede Nacht aufgrund des starken Juckreizes unter Schlaflosigkeit zu leiden. 35,8 % der Betroffenen erklärten, dass sie sich oft oder immer blutig kratzen (28). Dementsprechend stellt der Juckreiz eine schwerwiegende Belastung dar, unter der viele Patienten langjährig und fast täglich leiden.

In einer internationalen Studie, für die 2.002 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD bzw. Betreuer von betroffenen Kindern telefonisch befragt wurden, wurden die Auswirkungen der AD auf ihre Lebensweise untersucht und beurteilt. Während der Krankheitsschübe war vor allem die Kopf-Hals-Region betroffen, unabhängig von Alter, Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung. 86 % der Patienten vermieden in der Phase des akuten Schubs Aktivitäten des täglichen Lebens wie Schwimmen oder das Tragen von kurzer Bekleidung. So waren 43 % der Patienten ziemlich oder sehr besorgt, sich in der Öffentlichkeit zu zeigen. Über das Auftreten des nächsten Krankheitsschubes sorgten sich immer oder manchmal 55 % der Patienten; bei schwerer Erkrankung stieg die Zahl derer, die Sorge über den nächsten Schub hatten, auf 65 %. Die Studie veranschaulicht sehr deutlich, wie die Erkrankung den Alltag, die Stimmung und das Selbstwertgefühl der Patienten negativ beeinflussen kann (8).

## **Diagnose und Schweregradeinteilung**

### ***Diagnose***

Zur Diagnose der AD sind eine Anamnese, einschließlich der atopischen Eigen- und Familienhistorie, und eine Untersuchung der gesamten Haut notwendig. Eine Biopsie kann in einzelnen Fällen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung ratsam sein (1).

Gut ausgearbeitete Diagnosekriterien für die AD sind wesentlich und werden auch u. a. für wissenschaftliche Untersuchungen herangezogen (1). Im Jahr 1980 publizierten Hanifin und Rajka einen diagnostischen Standard, der sich international durchgesetzt hat. Eine fundierte Diagnose der AD setzt demnach das Vorhandensein von mindestens drei der vier grundlegenden Merkmale – Juckreiz, typische Morphologie und Verteilung der Läsionen, chronisch rezidivierender Verlauf und positive Eigen- oder Familienhistorie bezüglich atopischer Erkrankungen – voraus. Weiterhin müssen mindestens drei von 23 untergeordneten Merkmalen vorliegen (29).

Im Jahr 2003 wurde als Überarbeitung der ursprünglichen Hanifin- und Rajka-Kriterien eine Liste von diagnostischen Kriterien für die AD veröffentlicht, die zuvor in einer Konsensuskonferenz definiert wurde. Die Merkmale, die zur Diagnose einer AD zwingend vorliegen müssen, umfassen demnach:

1. Juckreiz
2. Hautläsionen (akut, subakut, chronisch)
  - a) (Alters-)typische Morphologie und Verteilung
  - b) Chronischer oder chronisch rezidivierender Verlauf

Zusätzlich wurden wichtige Merkmale (frühes Alter des Krankheitsbeginns, Atopie, Xerosis) und zugehörige Merkmale (atypische Gefässreaktionen, *Keratosis pilaris/Pityriasis alba*/ausgeprägte Furchen der Handinnenflächen, *Ichthyosis*, okuläre/periokuläre Veränderungen, andere regionale Befunde, perifollikuläre Akzentuierung/Lichenifikation/Kratzspuren) festgelegt, die häufig bei Vorliegen einer AD beobachtet werden und die Diagnose unterstützen können (30, 31).

Des Weiteren entwickelte eine englische Arbeitsgruppe die „U.K. Working Party’s Diagnostic Criteria“ mittels Untersuchungen von Patienten aus dermatologischen Kliniken im Alter von 6 Monaten bis 50 Jahren und validierte diese zusätzlich durch eine Querschnittserhebung mit Schulkindern. Demnach ergibt sich die Diagnose bei Vorliegen eines juckenden Hautausschlags als zwingend erforderlichem Kriterium sowie dem Auftreten von drei oder mehreren Kriterien (32, 33):

- Befall der Beugen (Ellenbeuge, Vorderseite Fußknöchel, Hals) in der Anamnese
- Asthma oder Heuschnupfen in der Anamnese
- Allgemeine Hauttrockenheit im letzten Jahr in der Anamnese
- Beginn während der ersten zwei Lebensjahre
- Sichtbare Hautläsionen in den Beugen

Es sei erwähnt, dass neben den oben genannten eine Reihe verschiedener anderer Kriterien zur Diagnose der AD erarbeitet wurden und es keine einheitliche Vorgehensweise gibt.

### ***Schweregradeinteilung***

Zur Bestimmung der Ausdehnung und des Schweregrads der AD sind eine Reihe von Hautscores etabliert (1). Die Gesamtschwere der Erkrankung wird dabei durch objektive Symptome wie auch durch das subjektive Empfinden ermittelt (34). Die am häufigsten eingesetzten und validierten Instrumente zur Beurteilung des Schweregrads werden nachfolgend beschrieben (1, 35, 36).

- Eczema Area and Severity Index (EASI)

Der EASI geht ursprünglich auf den Psoriasis Area and Severity Index (PASI) zurück, ein standardisiertes Score-Verfahren zur klinischen Beurteilung der Plaque- Psoriasis. Anhand des EASI wird das Ausmaß der Erkrankung in vier Körperregionen erfasst und die vier Symptome Erythem, Lichenifikation, Exkorationen und Infiltration bewertet (35). Werte zwischen 0 und 72 können errechnet werden (1, 35). Je höher der Wert, desto schwerwiegender das Ausmaß und die Symptome der Erkrankung (37).

- Betroffene Körperoberfläche (BSA)

Die BSA ist eine Maßeinheit zur Bestimmung des Prozentsatzes der von der AD betroffenen Körperoberfläche und findet in klinischen Studien in der Indikation AD häufig Anwendung (38, 39).

- Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)

Anhand des SCORAD-Index werden die Intensität der Hautveränderungen und das Ausmaß der betroffenen Körperregionen, aber auch subjektive Symptome wie Juckreiz und Schlaflosigkeit beurteilt (1). Der SCORAD wurde 1993 von der European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) entwickelt (35) und seine maximale Punktzahl beträgt 103 (1, 35).

- Investigator's Global Assessment (IGA) / validierter IGA für AD (vIGA-AD)

In klinischen Studien wird oftmals der einfacher zu erhebende IGA-Score eingesetzt (1). Mit Hilfe des IGA wird die Krankheitsschwere anhand einer Skala beurteilt. Dabei werden statische oder dynamische Skalen herangezogen, die vier bis sieben Punkte umfassen (40). Speziell in der AD ist der vIGA-AD validiert, um die Bewertung der Krankheitsschwere in klinischen Studien zu harmonisieren. Der vIGA-AD umfasst eine 5-Punkte-Skala (0, läsionsfrei; 1, fast läsionsfrei; 2, mild; 3, moderat; 4, schwer) mit einer jeweiligen morphologischen Beschreibung (36).

Zur Objektivierung des Schweregrads nennt die deutsche Leitlinie den Gebrauch der Hautscores EASI, SCORAD oder IGA, definiert jedoch keine quantitativen Grenzen zu Schweregraden und Schwellenwerten (1). Die US-amerikanische Leitlinie führt ebenso keine Grenzwerte zu Schweregraden an (31), wohingegen die konsensusbasierte europäische Leitlinie der ETFAD eine Einteilung des Schweregrads mittels des SCORAD-Index vornimmt. Ein Wert > 50 wird als schwerwiegende Form der AD eingestuft, während ein Wert von < 25 als milder Verlauf betrachtet wird (34). In anderen Publikationen werden davon abweichende SCORAD-Grenzwerte (41) sowie die Verwendung weiterer Erhebungsinstrumente wie EASI

vorgeschlagen. Eine mittelschwere AD kann beispielsweise ab einem EASI von 6,0 oder 7,1 vorhanden sein, wobei eine schwere AD ab einem EASI von 21,1 oder 23 vorhanden ist (37, 38). Der IGA kann auch zur Schweregradermittlung herangezogen werden, wobei ein Wert von drei einer mittelschweren AD und ein Wert von vier einer schweren AD (auf der 4-Punkte-Skala) entspricht (40). Gemäß der Empfehlung einer Expertenrunde kann AD als mittelschwer bis schwer eingeordnet werden, wenn mehr als 10 % der Körperoberfläche betroffen sind (42). Weiterhin ist in einem ankerbasierten Verfahren die Einteilung der BSA anhand von dermatologischen Untersuchungen vorgenommen worden. Werte von 40 bis 100 kennzeichnen dabei eine schwere AD (38). Als Einschlusskriterien für klinische Studien werden üblicherweise mehrere Instrumente gemeinsam zur Bewertung des Schweregrads herangezogen.

Die sogenannte Checkliste zur Indikationsstellung einer Systemtherapie bei der AD (aus der aktualisierten Version des Kapitels zur Systemtherapie in der deutschen Leitlinie) nennt als ein klinisches Eignungskriterium in der Kategorie „objektiver Schweregrad“ für eine mittelschwere bis schwere AD einen  $EASI > 15$  oder  $SCORAD > 40$  (43).

Eine einheitliche Vorgehensweise zur Einstufung des Schweregrads der AD ist allerdings, auch in der täglichen Praxis, bisher nicht etabliert.

### **Komorbiditäten und mit der AD assoziierte Erkrankungen**

Das Auftreten der AD ist häufig begleitet von weiteren atopischen Erkrankungen, dem sogenannten „atopischen Marsch“, insbesondere Nahrungsmittelallergien, Asthma und allergischer Rhinokonjunktivitis (1, 26). Es gibt insgesamt eine Vielzahl an mit der AD assoziierten Erkrankungen, wobei die Zusammenhänge unterschiedlich stark ausgeprägt und belegt sind (siehe Abbildung 3). Eine signifikante Assoziation besteht zwischen der AD und weiteren Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise *Alopecia areata* oder chronischer Urtikaria, sowie psychischen Komorbiditäten (10, 44, 45).

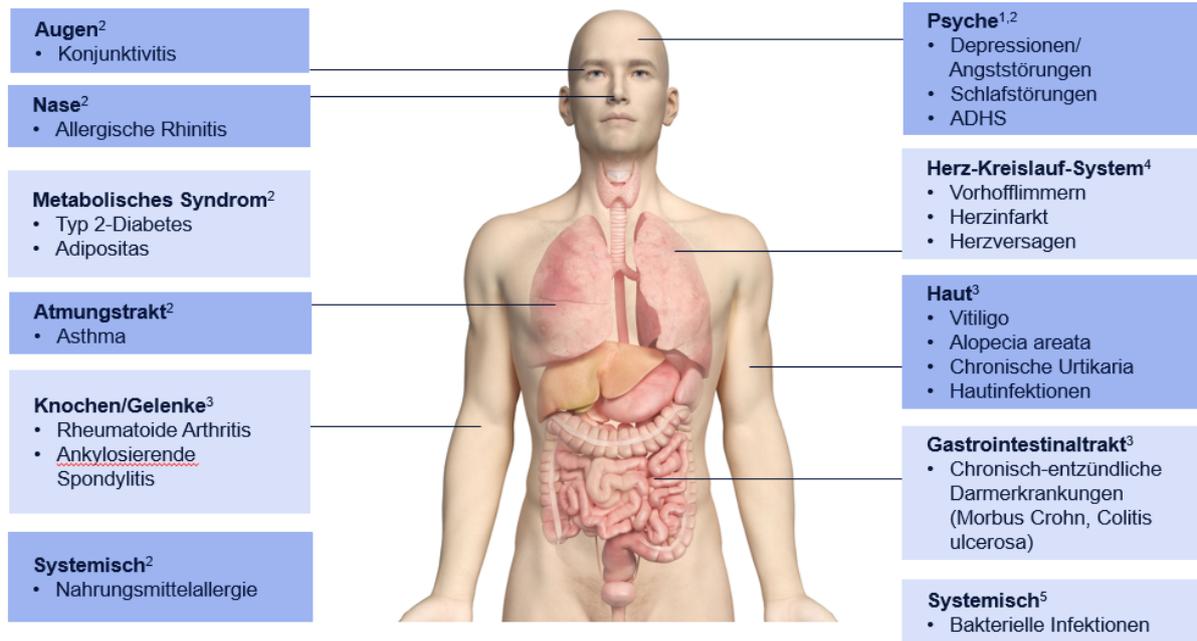


Abbildung 3: Die AD ist häufig mit weiteren Krankheitsbildern assoziiert.

Dunkelblau: starke Assoziation

Hellblau: weniger starke Assoziation/noch nicht ausreichend untersucht

AD: atopische Dermatitis; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Quelle: Modifiziert nach <sup>1</sup> (10), <sup>2</sup> (45), <sup>3</sup> (44), <sup>4</sup> (46), <sup>5</sup> (47)

### ***Assoziation mit weiteren atopischen Erkrankungen***

Ein beträchtlicher Anteil der Patienten mit AD weist Asthma und andere Erkrankungen des atopischen Formenkreises auf. In einer multinationalen Studie mit erwachsenen Patienten, die unter einer mittelschweren oder schweren AD litten, hatten 40,3 % der Betroffenen Asthma und 51,3 % eine allergische Rhinitis (24). In verschiedenen US-Studien war auch die Häufigkeit von Heuschnupfen und Nahrungsmittelallergien bei Kindern und Erwachsenen mit schwerer AD erhöht (48).

### ***Assoziation mit psychischen Erkrankungen/Depressionen***

Psychische Erkrankungen, Insomnie (aufgrund des Juckreizes) und Einschränkungen der Lebensqualität werden bei erwachsenen Patienten in Verbindung mit einer AD festgestellt (1, 10, 24, 49). In einer Evaluierung verschiedener Studien mittels Meta-Analyse fand man, dass die Wahrscheinlichkeit bei Erwachsenen mit AD, Depressionen und Angststörungen zu entwickeln, signifikant höher war. Ebenfalls war die Wahrscheinlichkeit bei Kindern, depressiv zu werden, und bei erwachsenen und jugendlichen Patienten, Selbstmord zu begehen, deutlich erhöht (48). Eine weitere Meta-Analyse zeigte, dass eine von fünf Personen (20,1 %) mit AD unter Depressionen litt im Vergleich zu 14,8 % der Personen in der Kontrollgruppe (48). Eine internationale Querschnittsstudie bei 4.994 Studienteilnehmern mit und ohne Hauterkrankungen aus 13 europäischen Ländern ergab, dass Patienten mit AD mehr als doppelt so häufig eine klinische Depression aufwiesen (10,1 % der Patienten mit AD gegenüber 4,3 % in der Kontrollgruppe). Des Weiteren waren mehr der Patienten mit AD von einer Angststörung

betroffen als Patienten ohne AD (17,2 % gegenüber 11,1 % in der Kontrollgruppe) (50). Die Wahrscheinlichkeit, eine psychische Störung zu entwickeln, korreliert dabei mit dem Schweregrad der AD (49, 51).

### ***Erhöhte Infektionsanfälligkeit der Haut***

Durch Defekte in der angeborenen und erworbenen Immunantwort zeigen Patienten mit AD eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber bakteriellen und viralen Infektionen oder Mykosen. Die häufigste Form ist die Sekundärinfektion mit *S. aureus* bei etwa 90 % der Patienten. Eine veränderte Besiedelung der Haut wird u. a. durch die Störung der Hautbarriere, eine vermehrte bakterielle Adhäsion und eine Beeinträchtigung in der Beseitigung von Mikroorganismen begünstigt. Dabei müssen nicht zwingend klinische Zeichen einer Hautinfektion auftreten. Dennoch scheint es einen Kausalzusammenhang zwischen dem Ausmaß der Kolonisation mit *S. aureus* und der Ausprägung der Erkrankung zu geben (1, 52). Bei Patienten mit AD beobachtet man zudem während eines unbehandelten akuten Schubs eine Abnahme der Diversität des hauteigenen Mikrobioms. Dies geht einher mit einer verstärkten Besiedelung durch *S. aureus* und korreliert mit der Krankheitsschwere (53, 54). Infektionen durch das Herpes-simplex-Virus Typ I (*Eczema herpeticatum*), das Vaccinia-Virus (*Eczema vaccinatum*) oder andere Viren können ernsthafte Komplikationen bei Patienten der AD hervorrufen und ohne adäquate Behandlung lebensbedrohlich sein (1, 52).

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

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.*

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen und ist für die kontinuierliche Anwendung vorgesehen. Für die Zielpopulation der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, stellt die langfristige Kontrolle der Erkrankung das zentrale Therapieziel dar (55). In diesem Abschnitt wird zunächst ein Überblick über alle aktuellen Behandlungsoptionen innerhalb der AD unabhängig von der Krankheitsschwere und Eignung für eine kontinuierliche systemische Therapie gegeben. Die nicht kontinuierlich anwendbaren Therapien sprechen eine andere Patientenpopulation als Upadacitinib an, weswegen sie nur kurz erläutert werden. Anschließend werden die Behandlungsoptionen für die Zielpopulation (kontinuierliche systemische Therapien) detaillierter beschrieben.

### **Aktuelle Behandlungsoptionen innerhalb der Erkrankung**

Die AD ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende Hauterkrankung mit abwechselnden Phasen der Verschlechterung des Krankheitsbildes sowie Verbesserungen der Symptomatik. Die Krankheitsschübe weisen unterschiedliche Dauer und Schwere auf, wobei auch eine konstant hohe Krankheitsaktivität möglich ist (1).

Die AD kann mit den derzeitig verfügbaren Therapieoptionen nicht geheilt werden, sodass eine dauerhafte Verbesserung der Symptomatik bei der Behandlung im Mittelpunkt steht.

Die möglichen Therapieoptionen der AD werden nachfolgend anhand der deutschen konsensusbasierten Leitlinie dargestellt. Die deutsche Leitlinie befindet sich derzeit in der Überarbeitung. Ein Dokument mit aktualisierten Empfehlungen für die „Systemtherapie bei Neurodermitis“ liegt seit Juni 2020 vor (43). Bei unterschiedlichen Empfehlungen zwischen erwachsenen (ab 18 Jahren) und jugendlichen Patienten (12 – 17 Jahren) wird nachfolgend darauf hingewiesen. Behandlungen, die nicht empfohlen oder aufgrund unzureichender Daten nicht beurteilt wurden, werden nicht aufgeführt.

Generell stehen für die Behandlung von Patienten mit AD äußerlich anwendbare (topische) Therapeutika, Phototherapie sowie systemisch wirksame (kurz-, mittel- sowie langfristig/kontinuierlich anwendbare) Arzneimittel zur Verfügung, wobei nur kontinuierliche systemische Therapien den Bedarf der Zielpopulation decken. Die deutsche Leitlinie empfiehlt die Behandlung der AD den individuellen Phasen der Erkrankung, abhängig von Schwere und Chronizität, anzupassen. Ein international empfohlenes Stufenschema, das vier Therapiestufen umfasst, stellt eine Orientierungshilfe zum Krankheitsmanagement der AD dar, wobei Alter, Verlauf, Lokalisation und Leidensdruck der Patienten berücksichtigt werden sollen (1). Die einzelnen Therapieoptionen werden im Folgenden kurz erläutert.

Neben der Vermeidung bzw. Reduktion von Provokationsfaktoren wird eine topische Basistherapie für alle Patienten mit einer AD empfohlen, um den Wasserverlust aus den äußeren Hautschichten zu reduzieren, bzw. die Bindung von Wasser in der Haut und die Hautfeuchtigkeit zu verbessern. Der Einsatz einer Basistherapie wird dem Hautzustand entsprechend auch bei fehlenden Zeichen der Entzündung empfohlen (1). Grundsätzlich kann eine Basistherapie bei allen Schweregraden der AD präventiv angewendet werden.

Neben der Basistherapie stehen zur Behandlung akuter Hautläsionen topische Therapien zur Verfügung. Dabei können topische Glukokortikosteroide (TCS) oder an empfindlichen Bereichen wie Gesicht, Hals, Genitalregion oder Beugen topische Calcineurininhibitoren (TCI) angewendet werden. TCS müssen bezüglich ihrer Wirkstärke gemäß dem lokalen Schweregrad, der Lokalisation und dem Alter der Patienten angewandt werden (1). Die Leitlinie empfiehlt die Anwendung von TCS und TCI zeitlich befristet oder als Intervalltherapie. Eine alleinige Anwendung von topischen Therapien bei Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, ist nicht ausreichend. TCS und/oder TCI können jedoch innerhalb der Zielpopulation ggf. begleitend zur Therapie mit einem kontinuierlich anwendbaren Wirkstoff eingesetzt werden, sofern zugelassen.

Eine Bestrahlung mit Ultraviolett (UV)-Licht (Schmalband [narrow band, NB]-UVB [311 nm], Breitband-UVB- und Breitband-UVA-Therapie oder in Kombination mit einer Salzlösung als Balneophototherapie) als adjuvantes, nicht medikamentöses Therapieverfahren kann in akuten Krankheitsphasen zur Behandlung der AD bei Patienten  $\geq 18$  Jahren angewandt werden, und bei Patienten  $> 12$  Jahren erwogen werden (1).

Für Patienten mit mittelschwer bis schwer ausgeprägten Hautläsionen, für welche topische Therapien eine nicht ausreichende Symptomlinderung bringen, können systemisch wirksame immunmodulierende Therapien angewandt werden. Die Indikation zur systemischen Therapie und das Ansprechen des Patienten auf topische und systemische Therapien sollen in geeigneter Form erfasst und dokumentiert werden. Eine standardisierte Dokumentation der Indikation zur Systemtherapie bei AD wird in Form einer Checkliste empfohlen. Für die Einleitung oder Fortsetzung einer systemischen Therapie werden beim Patienten die in der Leitlinie (Checkliste) beschriebenen Kriterien überprüft (43).

Entsprechend müssen allgemeine Voraussetzungen wie ein Mindestalter von 18 Jahren sowie eine klinisch gesicherte Diagnose der AD erfüllt sein.

Des Weiteren hat zwingend eines der folgenden Kriterien nach dem objektiven Schweregrad vorzuliegen:

- Globaler Schweregrad (Patient Global Assessment, PGA) von  $\geq 3$  auf einer 5-Punkte-Skala
- EASI  $> 15$
- SCORAD  $> 40$ / objektiver SCORAD (oSCORAD)  $> 20$
- Therapierefraktär befallene BSA von  $> 10\%$
- Therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven/sichtbaren Arealen
- Hohe Frequenz von Schüben ( $> 10$ /Jahr) unter derzeitiger Therapie

Hinsichtlich der subjektiven Belastung muss zumindest eines der nachfolgenden Kriterien gegeben sein:

- Dermatology Life Quality Index (DLQI)  $> 10$
- Juckreiz  $> 6$  (auf einer visuellen Analogskala [VAS] oder numerischen Skala [Numerical Rating Scale, NRS] von 0 bis 10)
- Relevante Störung des Nachtschlafs wegen Juckreiz/Ekzem

In Bezug auf vorangegangene Therapien ist mindestens eine der folgenden Voraussetzungen zu erfüllen:

- Kein hinreichendes Ansprechen der Lokal- oder Phototherapie
- Keine Aussicht auf Erfolg mit allein lokalen Maßnahmen

- Vorherige Behandlung mit indizierter Systemtherapie ohne Erfolg  
(Kontraindikation, kein Ansprechen, Wirkverlust, Unverträglichkeit)

Die Indikation für eine systemische Therapie ist gegeben, wenn jeweils mindestens ein Kriterium aus den Bereichen objektiver Schweregrad, subjektive Belastung und fehlendes Therapieansprechen erfüllt ist.

Die Auswahl an zugelassenen systemischen Therapieoptionen ist zum jetzigen Zeitpunkt noch sehr begrenzt. Bei der Behandlung der AD kann bislang auf nicht kontinuierlich anwendbare (systemische Glukokortikosteroide (SCS) und Ciclosporin) sowie kontinuierlich anwendbare Therapien (Dupilumab, Baricitinib und dem erst seit kurzem zugelassenen Tralokinumab) zurückgegriffen werden. Es gibt wenige weitere nicht kontinuierlich anwendbare Therapieoptionen, die allerdings im Off-Label-Bereich liegen. Dies macht den hohen therapeutischen Bedarf an weiteren kontinuierlich anwendbaren Therapiemöglichkeiten deutlich.

Eine Kurzzeittherapie mit SCS, um einen akuten Schub zu unterbrechen, kann vor allem bei erwachsenen Patienten mit einem schweren Verlauf der AD erwogen werden. Die Anwendung im Kindes- und Jugendalter sollte nur in Ausnahmefällen in Betracht gezogen werden. Die aktuelle Version der deutschen Leitlinie spricht keine Empfehlung für eine längerfristige Behandlung mit SCS wegen des ungünstigen Sicherheitsprofils aus (43).

Die Anwendung von Ciclosporin ist indiziert für Patienten mit einer schweren AD, falls eine systemische Therapie erforderlich ist. Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die unter einem therapieresistenten schweren Verlauf der AD leiden, kann gemäß Leitlinie Ciclosporin als Therapieoption erwogen werden (Off-Label < 16 Jahre) (43). Die Verabreichungsdauer ist abhängig von dem Behandlungserfolg und der Verträglichkeit (43). Nach zufriedenstellender Besserung kann die Dosis schrittweise reduziert und das Arzneimittel nach Möglichkeit abgesetzt werden (Kurzzeit-Intervall-Therapie) (43, 56). Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wird allerdings von einer Langzeitbehandlung mit Ciclosporin abgeraten. Bei gutem Ansprechen empfiehlt die Leitlinie eine Therapieunterbrechung nach vier – sechs Monaten. Bei schwer verlaufender AD kann eine Behandlung mit Ciclosporin (bei guter Verträglichkeit) über einen längeren Zeitraum als sechs Monate erwogen werden (43).

### **Aktuelle Behandlungsoptionen für die Zielpopulation**

Wie oben erwähnt, bilden die Zielpopulation von Upadacitinib Patienten ab 12 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren AD, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen. Als kontinuierliche systemische Therapien zur langfristigen Kontrolle der AD innerhalb der Zielpopulation waren bislang Dupilumab, Baricitinib und Tralokinumab zugelassen. Für jugendliche Patienten war bislang nur Dupilumab zugelassen.

#### ***Dupilumab***

Zur Behandlung von mittelschwerer oder schwerer AD kann das Biologikum Dupilumab laut deutscher Leitlinie als subkutane Injektion eingesetzt werden, wenn die Erkrankung mit

topischen Medikamenten nicht ausreichend behandelbar ist. Das Arzneimittel ist für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, sowie für Kinder ab sechs Jahren mit schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugelassen. Dupilumab kann alleine oder in Kombination mit TCS und/oder TCI angewendet werden. Eine zeitlich begrenzte Anwendung ist nicht vorgesehen, daher ist Dupilumab als kontinuierliche systemische Therapie anzusehen – dies hat der G-BA auch bestätigt (43, 57-59). Eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dupilumab wurden in mehreren klinischen Studien belegt. Die Anwendung von Dupilumab in Kombination mit TCS kann bei manifesten ekzematösen Hautläsionen erfolgen (43).

### ***Baricitinib***

Kürzlich wurde der erste selektive JAK-Inhibitor Baricitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei erwachsenen Patienten zugelassen, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Die Anwendung von Baricitinib erfolgt oral als Monotherapie oder in Kombination mit TCS und/oder TCI. Eine Verbesserung der Wirksamkeit wurde bei gleichzeitiger Verabreichung mit TCS beobachtet. Eine zeitlich begrenzte Einnahme von Baricitinib ist nicht vorgesehen, weswegen auch der G-BA Baricitinib als kontinuierlich anwendbaren Wirkstoff ansieht (59, 60).

### ***Tralokinumab***

Seit wenigen Monaten ist Tralokinumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD zugelassen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Tralokinumab ist ein rekombinanter humaner IgG4 monoklonaler Antikörper und wirkt als IL-13-Inhibitor. Eine zeitlich begrenzte Einnahme von Tralokinumab ist nicht vorgesehen (61).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation durch Upadacitinib**

Der Leidensdruck der Patienten in der Zielpopulation ist sehr groß, insbesondere wegen des häufig unerträglichen Juckreizes und sichtbarer Hautläsionen, Einschränkungen im sozialen Umfeld und psychischer Belastungen.

Patienten in dieser Zielpopulation benötigen eine kontinuierliche systemische Therapie, da nur so eine langfristige Kontrolle dieser chronischen Erkrankung und deren Krankheitsaktivität erreicht werden kann. Eine Langzeitbehandlung wäre bei diesen Patienten also wünschenswert und medizinisch indiziert, aufgrund des bisherigen Mangels an kontinuierlichen Therapieoptionen jedoch im Versorgungsalltag bis jetzt nicht immer umsetzbar. Kurzfristige systemische Therapien wie SCS und Ciclosporin, die für Patienten mit einem schweren Verlauf der AD indiziert sind, werden jedoch aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils nicht als Langzeitbehandlung empfohlen (43). Trotz der Zulassung weniger, kontinuierlich anwendbarer Therapien sind die bisher verfügbaren Therapiemöglichkeiten weiterhin nicht für alle Patienten befriedigend oder ausreichend. Daraus ergibt sich ein hoher Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten, die kontinuierlich angewendet werden können, um die Erkrankung

langfristig zu kontrollieren, Krankheitsschübe zu verhindern und somit die Krankheitslast der Patienten nachhaltig zu verringern.

Mit der Zulassung von Upadacitinib werden nun die Therapiemöglichkeiten um einen kontinuierlich anwendbaren Wirkstoff, der den therapeutischen Bedarf der Patienten mit dieser stark belastenden Erkrankung adressiert, ergänzt. Ein umfangreiches Studienprogramm zur Sicherheit und Wirksamkeit zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib. Daten aus einer direkt vergleichenden Studie zeigen weiterhin deutliche Vorteile von Upadacitinib gegenüber dem aktuellen Therapiestandard Dupilumab (siehe Modul 4). Für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD ist nun mit Upadacitinib ein selektiver JAK-Inhibitor verfügbar, mit dem als kontinuierliche systemische Therapie eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden kann. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Dupilumab und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles bietet Upadacitinib daher einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit AD.

### 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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Upadacitinib ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen (14). Die Zielpopulation von Upadacitinib umfasst Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen.

Die Datengrundlage für Schätzungen der Prävalenz und Inzidenz für die Zielpopulation in Deutschland ist begrenzt. In der hier relevanten Indikation existieren jedoch insgesamt bereits drei Beschlüsse des G-BA aus Verfahren zur frühen Nutzenbewertung, davon zwei für den Wirkstoff Dupilumab, zum einen für erwachsene Patienten aus dem Jahr 2018 und zum anderen für jugendliche Patienten ab 12 Jahren aus dem Jahr 2020, sowie ein Beschluss zum Wirkstoff Baricitinib in derselben Indikation (nur erwachsene Patienten) aus dem Jahr 2021 (62-64). Die Herleitung der Patientenzahlen erfolgte in diesen Dossiers durch Analysen von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) (65-68). Die Herleitung der Patientenzahlen in den beiden Dupilumab-Dossiers wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als „im Wesentlichen nachvollziehbar“ beurteilt (55, 69). Der G-BA hat die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz in den beiden Dupilumab-Nutzendossiers als

nachvollziehbar und plausibel akzeptiert und in die jeweiligen Beschlüsse aufgenommen (58, 70). Dem Beschluss zu Baricitinib wurde die Anzahl an Patienten aus dem Beschluss zu Dupilumab (für die erwachsene Population) ebenso zugrunde gelegt (59).

Die Prävalenz allergischer Erkrankungen wie der AD hat nach starken Zunahmen bis in die 1990er Jahre hinein inzwischen ein Plateau erreicht und sich stabilisiert. Auch bei Kindern und Jugendlichen ist kein weiterer Anstieg zu beobachten (65, 71). Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass sich die in den Modulen 3A (erwachsene Patienten, aus dem Jahr 2017) und 3C (jugendliche Patienten, aus dem Jahr 2019) der Dupilumab-Dossiers und des Baricitinib-Dossiers berichteten Annahmen und Anteile aus der GKV-Routinedatenanalyse grundlegend geändert haben. Außerdem wird angenommen, dass sich Inzidenz und Prävalenz der AD nicht wesentlich zwischen Versicherten in der GKV und der privaten Krankenversicherung (PKV) unterscheiden, sodass sich die anhand der GKV-Stichproben ermittelten Maßzahlen auf die Gesamtbevölkerung übertragen lassen. Deswegen werden diese Anteile und die Beschlüsse des G-BA zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der AD in Abschnitt 3.2.3 sowie zur Herleitung der Patientenzahlen der Zielpopulation in Deutschland in Abschnitt 3.2.4 herangezogen.

Die Prävalenz und Inzidenz wurden in einer Excel-Datei basierend auf gerundeten Zahlen berechnet (72). Zur Berechnung werden Anteile in Prozent auf maximal drei Nachkommastellen gerundet verwendet. Die Darstellung von Angaben zu Patientenzahlen erfolgt stets als gerundete ganze Zahl.

### **Prävalenz der AD in der jugendlichen und erwachsenen deutschen Bevölkerung**

Die standardisierte 12-Monats-Prävalenz der AD von 3,85 % bei jugendlichen (12 – 17 Jahre) und von 1,81 – 1,90 % bei erwachsenen Patienten bezogen auf das Jahr 2015 kann den GKV-Routinedatenanalysen in Modul 3A und Modul 3C der Nutzendossiers für Dupilumab entnommen werden (65, 66). Zur Berechnung der Prävalenz wurden Patienten mit mindestens zwei ambulanten Diagnosen in zwei Quartalen, die nicht aneinander grenzen müssen, oder einer stationären Haupt-, Neben- oder Fachabteilungsdiagnose einer AD (ICD-10-GM1-Codes: L.20., L20.0, L20.8, L20.9) berücksichtigt, wobei sowohl die Prävalenz und Inzidenz als auch Häufigkeiten zu den verschiedenen Schweregraden der Erkrankung ermittelt wurden (65, 66). Einen ähnlichen Ansatz verfolgt eine GKV-Routinedatenanalyse, die für das Baricitinib-Dossier in Auftrag gegeben wurde. Dort wurde für das Jahr 2018 eine alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz von 2,19 % für alle erwachsenen GKV-Versicherten ermittelt (67, 68). Zur Berechnung der aktuellen 1-Jahres-Prävalenz werden die in den Dossiers angegebenen Prävalenzanteile auf die für das Jahr 2021 prognostizierten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes in den Altersgruppen Jugendliche (12 – 17 Jahre) und Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) bezogen (siehe Tabelle 3-1).

---

<sup>1</sup> Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification)

Tabelle 3-1: Prognostizierte 1-Jahres-Prävalenz der AD in Deutschland für das Jahr 2021

Altersgruppe	Standardisierte 12-Monats-Prävalenz	Bevölkerungszahl nach Altersgruppe <sup>a</sup>	Prävalenz 2021 <sup>a</sup>
Jugendliche (12 – 17 Jahre)	3,85 %	4.468.000	172.018
Erwachsene (≥ 18 Jahre) <sup>b</sup>	1,81 – 2,19 %	69.698.000	1.261.534 – 1.526.386
Gesamt (≥ 12 Jahre)	-	74.166.000	1.433.552 – 1.698.404

a: Zur Bestimmung der 1-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2021 wurden die prognostizierten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt (Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G2-L2-W2).

b: Für die Hochrechnungen auf die entsprechenden Altersklassen in der Gesamtbevölkerung wurden im Dupilumab-Dossier Daten des Statistischen Bundesamtes berücksichtigt, die nur in regelmäßigen Altersblöcken von jeweils fünf Jahren vorlagen (Anteil für die Gruppe der Patienten ≥ 15 Jahre [1,90 %] und Anteil für die Gruppe der Patienten ≥ 20 Jahre [1,81 %]). Im Baricitinib-Dossier wurde eine 12-Monats-Prävalenz für erwachsene Patienten von 2,19 % ermittelt. Für die hier verwendete Berechnung wurde eine Spanne gebildet zwischen dem im Dupilumab-Dossier berechneten Minimalwert von 1,81 % und dem im Baricitinib-Dossier berechneten Maximalwert von 2,19 %.

AD: atopische Dermatitis  
Quellen: (65, 66, 68, 72, 73)

Insgesamt ergibt sich somit bezogen auf 74.166.000 Personen, die 12 Jahre oder älter sind, eine 1-Jahres-Prävalenz von 1.433.552 – 1.698.404 jugendlichen und erwachsenen Patienten mit AD für das Jahr 2021.

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz der AD

Die Häufigkeit der AD ist abhängig vom Alter. Wie im Modul 3A des Dupilumab-Dossiers für erwachsene Patienten berichtet, sind die höchsten Erkrankungsraten bei Kindern zu beobachten, mit dem häufigsten Auftreten in der Altersgruppe null – vier Jahre. Danach erfolgt eine kontinuierliche Abnahme der Prävalenz mit zunehmendem Alter der Kinder und Jugendlichen bis ins Erwachsenenalter (65). Die Erkrankung tritt bei Frauen häufiger auf als bei Männern. Ausgenommen sind die Altersklassen zwischen null und 14 Jahren sowie über 85 Jahren, in welchen mehr männliche als weibliche Patienten betroffen sind (65).

### Häufigkeit der AD nach Schweregraden

Eine indirekte Einordnung nach Schweregraden wurde im Nutzendossier für Dupilumab bei erwachsenen Patienten basierend auf Angaben zur Diagnose und zu Verordnungen von Arzneimitteln aus der Routinedatenanalyse vorgenommen (65). In diese Einteilung können allerdings nur Patienten mit einer rezeptpflichtigen Therapie einbezogen werden. Zur Analyse wurde eine Studie herangezogen, die patientenberichtete Daten zur Symptomatik in Form des Patient-oriented-SCORAD (PO-SCORAD), Patient-oriented Eczema Measure (POEM) und PGA beinhaltete. Erwachsene Patienten mit einer mittelschweren Form der AD bildeten demnach den größten Anteil (52,8 – 60,1 %). Darauf folgten Personen mit einer leicht

ausgeprägten Erkrankung (25,0 – 42,8 %) und Patienten mit einem schweren Verlauf der AD (4,4 – 16,6 %) (65).

### **Inzidenz der AD in der jugendlichen und erwachsenen deutschen Bevölkerung**

Für die Schätzung der 12-Monats-Inzidenz der AD bei jugendlichen und erwachsenen Patienten in Deutschland wird auf die Daten von Routinedatenanalysen zurückgegriffen, die in Modul 3A und Modul 3C der Nutzendossiers für Dupilumab sowie in Modul 3B des Nutzendossiers für Baricitinib beschrieben sind (65, 66, 68). Zur Angabe der Inzidenz wurden im Dupilumab-Dossier Patienten nach acht (bei Jugendlichen) bzw. sieben (bei Erwachsenen) diagnosefreien Jahren, die eine stationäre oder zwei ambulante Diagnosen (L20-Diagnosen) erhielten, einbezogen. Im Baricitinib-Dossier wurden als inzidente Patienten jene Versicherten definiert, die 2018 als prävalente Patienten in die Analyse einfließen und zwischen 2013 und 2017 keine Diagnose der AD im ambulanten oder stationären Sektor aufwiesen.

Gemäß Dupilumab-Dossier bekamen gerundet 0,409 % der jugendlichen (12 – 17 Jahre) und gerundet 0,283 % der erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) im Jahr 2015 nach acht diagnosefreien Jahren (bei Jugendlichen) bzw. im Jahr 2014 nach sieben diagnosefreien Jahren (bei Erwachsenen) den Befund (65, 66). Gemäß Analyse des Baricitinib-Dossiers betrug die alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenz bei erwachsenen Patienten 0,25 % (bezogen auf das Jahr 2019) (68).

Zur Berechnung der aktuellen 1-Jahres-Inzidenz werden die in den drei Dossiers angegebenen Inzidenzanteile auf die für das Jahr 2021 prognostizierten Bevölkerungszahlen in den Altersgruppen Jugendliche (12 – 17 Jahre) und Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) bezogen (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Prognostizierte Inzidenz der AD in Deutschland für das Jahr 2021

Altersgruppe	Inzidenzrate	Bevölkerungszahl nach Altersgruppe <sup>a</sup>	Inzidenz 2021 <sup>a</sup>
Jugendliche (12 – 17 Jahre)	0,409 %	4.468.000	18.274
Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) <sup>b</sup>	0,25 – 0,283 %	69.698.000	174.245 – 197.245
Gesamt ( $\geq 12$ Jahre)	-	74.166.000	192.519 – 215.519

a: Zur Bestimmung der Inzidenz für das Jahr 2021 wurden die prognostizierten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt (Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G2-L2-W2).

b: Für die hier verwendete Berechnung wurde eine Spanne gebildet zwischen dem im Baricitinib-Dossier ermittelten Minimalwert von 0,25 % und dem im Dupilumab-Dossier berechneten Maximalwert von 0,283 %.

AD: atopische Dermatitis

Quellen: (65, 66, 68, 72, 73)

Insgesamt ergibt sich somit bezogen auf 74.166.000 Personen, die 12 Jahre oder älter sind, eine prognostizierte Zahl von 192.519 – 215.519 Neuerkrankungen von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit AD für das Jahr 2021.

*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 die Angabe von Quellen.*

Eine derzeit stabile Inzidenz und Prävalenz der AD in Deutschland bei jugendlichen und erwachsenen Patienten wird angenommen (65-68). Es sind keine wesentlichen Änderungen der zuvor berichteten Anteile zu erwarten, daher werden sich die Patientenzahlen in der AD hauptsächlich aufgrund der demografischen Entwicklung verändern. In den beiden folgenden Tabellen wird die Prognose der Prävalenz (Tabelle 3-3) und der Inzidenz (Tabelle 3-4) dargestellt.

Tabelle 3-3: 5-Jahres-Prognose der Prävalenzentwicklung der AD bei jugendlichen und erwachsenen Patienten

<b>Prävalenz</b>		<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
Jugendliche	Bevölkerung <sup>a</sup>	4.467.000	4.464.000	4.486.000	4.495.000	4.524.000
	jugendliche Patienten <sup>b</sup>	171.980	171.864	172.711	173.058	174.174
Erwachsene	Bevölkerung	69.726.000	69.708.000	69.658.000	69.600.000	69.526.000
	erwachsene Patienten <sup>c</sup>	1.262.041 – 1.526.999	1.261.715 – 1.526.605	1.260.810 – 1.525.510	1.259.760 – 1.524.240	1.258.421 – 1.522.619
Gesamt	Bevölkerung	74.193.000	74.172.000	74.144.000	74.095.000	74.050.000
	Patienten gesamt	1.434.021 – 1.698.979	1.433.579 – 1.698.469	1.433.521 – 1.698.221	1.432.818 – 1.697.298	1.432.595 – 1.696.793

a: Prognostizierte Bevölkerungszahlen für die Jahre 2022 – 2026 (basierend auf der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes, Variante G2-L2-W2)  
b: Anteil 3,85 % gemäß Dupilumab-Dossier  
c: Anteilsspanne 1,81 % – 2,19 % gemäß Dupilumab- und Baricitinib-Dossiers  
Zur Prognose der Prävalenzentwicklung für die Jahre 2022 – 2026 wurden unter Annahme konstanter Anteilswerte die prognostizierten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt (Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G2-L2-W2).  
AD: atopische Dermatitis  
Quellen: (65-68, 72, 73)

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prognose der Inzidenzentwicklung der AD bei jugendlichen und erwachsenen Patienten

Inzidenz		2022	2023	2024	2025	2026
Jugendliche	Bevölkerung <sup>a</sup>	4.467.000	4.464.000	4.486.000	4.495.000	4.524.000
	jugendliche Patienten <sup>b</sup>	18.270	18.258	18.348	18.385	18.503
Erwachsene	Bevölkerung	69.726.000	69.708.000	69.658.000	69.600.000	69.526.000
	erwachsene Patienten <sup>c</sup>	174.315 – 197.325	174.270 – 197.274	174.145 – 197.132	174.000 – 196.968	173.815 – 196.759
Gesamt	Bevölkerung	74.193.000	74.172.000	74.144.000	74.095.000	74.050.000
	Patienten gesamt	192.585 – 215.595	192.528 – 215.532	192.493 – 215.480	192.385 – 215.353	192.318 – 215.262

a: Prognostizierte Bevölkerungszahlen (basierend auf der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes, Variante G2-L2-W2)

b: Anteil 0,409 % gemäß Dupilumab-Dossier

c: Anteilsspanne 0,25 – 0,283 % gemäß Dupilumab- und Baricitinib-Dossiers

Zur Prognose der Inzidenzentwicklung für die Jahre 2022 – 2026 wurden unter Annahme konstanter Anteilswerte die prognostizierten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt (Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G2-L2-W2).

AD: atopische Dermatitis

Quellen: (65-68, 72, 73)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Upadacitinib	65.055 – 71.072	57.300 – 62.600
GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (62, 63, 67, 72-74)		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.*

Für die Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation von Upadacitinib (Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen) werden nachfolgend die Patientenzahlen aus den G-BA-Beschlüssen zu Dupilumab und Baricitinib bei erwachsenen Patienten sowie zu Dupilumab bei jugendlichen Patienten herangezogen. Da diese Therapien genauso wie Upadacitinib kontinuierlich anwendbar sind, können die Patientenzahlen aus der Zielpopulation von Dupilumab und Baricitinib auf Upadacitinib übertragen werden. Die Anzahl der erwachsenen und jugendlichen Patienten wird für Upadacitinib summiert, da die Zielpopulation von Upadacitinib Patienten ab 12 Jahren einschließt.

Die Herleitung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation von Upadacitinib wird im Folgenden basierend auf den beiden Dupilumab-Modulen 3A und 3C sowie den zugehörigen IQWiG-Bewertungen kurz zusammengefasst (55, 65, 66, 69). Die Grundlage bilden longitudinale Analysen von GKV-Routinedaten, die für die Dupilumab-Dossiers in Auftrag gegeben wurden. Die Daten basieren auf der Forschungsdatenbank der Firma Arvato und umfassen Datensätze von ca. drei Mio. Versicherten aus insgesamt sieben (65) bzw. sechs (66) gesetzlichen Krankenkassen. Angaben zu Abrechnungsdaten der GKV bilden naturgemäß nur jene Patienten ab, die eine Diagnose erhalten und sich wegen ihrer Erkrankung in ärztlicher Behandlung befinden. Die in den Dupilumab-Dossiers verwendeten Analysen wurden dort aufgrund der hohen methodischen Güte als beste verfügbare Quelle zur Ableitung der Patientenzahlen herangezogen und vom G-BA als plausibel beurteilt und den Beschlüssen zugrunde gelegt (58, 65, 70). Im Beschluss zu Baricitinib wurde die Anzahl an Patienten aus dem Beschluss zu Dupilumab (für die erwachsene Population) ebenso zugrunde gelegt (59).

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten (GKV-Zielpopulation) gemäß den G-BA-Beschlüssen zu Dupilumab und Baricitinib

	<b>Jugendliche (12 – 17 Jahre)</b>	<b>Erwachsene (≥ 18 Jahre)</b>	<b>Gesamt (≥ 12 Jahre)</b>
GKV-Zielpopulation	5.300 – 10.600	52.000	57.300 – 62.600
Die Anzahl jugendlicher Patienten basiert auf den G-BA-Beschluss zu Dupilumab. Die Anzahl erwachsener Patienten basiert auf den G-BA-Beschlüssen zu Dupilumab und Baricitinib. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (62-64, 72)			

***Ermittlung der Patienten mit gesicherter AD-Diagnose***

Für die Berechnung der 12-Monats-Prävalenz wurde der Analyse-Zeitraum 2012 – 2015 (Erwachsene) bzw. 2011 – 2015 (Jugendliche, 12 – 17 Jahre im Jahr 2015) herangezogen. Bei den Jugendlichen umfasste der relevante Datensatz 98.259 Patienten, bei den Erwachsenen 1.083.006 Patienten. Es wurden folgende L20-Diagnosen berücksichtigt: L20 (atopisches [endogenes] Ekzem), L20.0 (Prurigo Besnier), L20.8 (sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem) und L20.9 (atopisches [endogenes] Ekzem, nicht näher bezeichnet).

Berücksichtigt wurden nur Patienten, die innerhalb des Erhebungszeitraums durchgängig versichert waren und mindestens zwei ambulante L20-Diagnosen in zwei Quartalen (nicht notwendigerweise aneinandergrenzend) oder eine stationäre L20-Diagnose erhalten hatten. Bei den Jugendlichen erfüllten 2.498 (entsprechend einem Anteil von 2,54 %) diese Kriterien, bei den Erwachsenen 4.037 (entsprechend einem Anteil von 0,373 %) (55, 65, 66, 69).

***Ermittlung der Patienten mit rezeptpflichtiger Arzneimittelversorgung***

Im nächsten Schritt wurden die Arzneimittelverordnungen der Patienten mit gesicherter AD-Diagnose untersucht, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Bei Patienten ohne Verordnungen kann davon ausgegangen werden, dass sie an einer leichten Form der Erkrankung leiden, und keine systemische Therapie angezeigt ist. Es wurden diejenigen Patienten mit indikationstypischen und rezeptpflichtigen Fertigarzneimittelverordnungen in Quartal 3 oder 4 des Jahres 2015 berücksichtigt, bei denen Diagnose und Verordnung im gleichen Quartal erfolgten. Bei den jugendlichen Patienten wurde ein Anteil von 16,00 % mit rezeptpflichtiger Fertigarzneimittelverordnung ermittelt, bei den erwachsenen Patienten ein Anteil von 44,19 % (55, 65, 66, 69).

***Zuordnung nach Schweregrad/Therapieverläufen und Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation***

Der Schweregrad der AD wurde anhand von patientenindividuellen Therapieschemata operationalisiert und die Patienten mittels eines definierten Algorithmus verschiedenen Verordnungsmustern zugeteilt. Die Größe der Zielpopulation wurde anhand derjenigen Patienten ermittelt, deren Verordnungen sich zuvor definierten, für die Zielpopulation zutreffenden Therapieklassen (Erhalt einer systemische Therapie aktuell oder in der Vergangenheit) zuordnen ließen.

Im letzten Schritt wurde angenommen, dass sich die Epidemiologie zwischen AD-Patienten in der GKV und anderweitig Versicherten nicht wesentlich unterscheidet, und eine nach Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppen standardisierte Hochrechnung der ermittelten Werte auf die gesamte GKV-Population vorgenommen (55, 65, 66, 69).

### ***Hochrechnung auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation***

Bei den in den Beschlüssen des G-BA dargestellten und hier herangezogenen Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der GKV. Um die Größe der Zielpopulation von Upadacitinib innerhalb der Gesamtbevölkerung anzugeben, wurde ausgehend von einem GKV-Anteil von 88,1 % auf die Spanne in der Gesamtbevölkerung hochgerechnet (rund 73.274.000 in der GKV versicherte Personen, bezogen auf eine Gesamtbevölkerung von 83.155.031) (74, 75).

Somit beträgt die GKV-Zielpopulation 57.300 – 62.600 Patienten (Zielpopulation insgesamt: 65.055 – 71.072) (62-64, 72).

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV</b>
Upadacitinib	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	erheblich (Hinweis)	57.300 – 62.600
GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Für die Zielpopulation von Upadacitinib (Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen) liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor. Die Anzahl der Patienten in der GKV liegt bei 57.300 bis 62.600 (siehe Tabelle 3-7).

Es wird auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 verwendet und zitiert werden, verwiesen.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 wurden vorwiegend Übersichtsartikel sowie die deutsche S2k-Leitlinie zur Therapie der AD samt der Aktualisierung zur Systemtherapie genutzt. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Ergänzend wurden Fachinformationen der entsprechend angeführten Wirkstoffe herangezogen.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der AD sowie der Herleitung der Patientenzahlen in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 wurden die Dossiers sowie die dazugehörigen Nutzenbewertungen und G-BA-Beschlüsse zu den Wirkstoffen Dupilumab und Baricitinib berücksichtigt. Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten wurde auf offiziell verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Werfel TA, W.; Ahrens, F.; Augustin, M.; Biedermann, T.; Diepgen, T.; Fölster-Holst, R.; Gieler, U.; Heratizadeh, A.; Kahle, J.; Kapp, A.; Nast, A.; Nemat, K.; Ott, H.; Przybilla, B.; Roecken, M.; Schlaeger, M.; Schmid-Grendelmeier, P.; Schmitt, J.; Schwennesen, T.; Staab, D.; Worm, M. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14(1):e1-75.
2. Bieber T. Atopic dermatitis. Ann Dermatol. 2010;22(2):125-37.
3. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. The Journal of allergy and clinical immunology. 2014;134(4):769-79.
4. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387(10023):1109-22.
5. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011;127(5):1110-8.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Clinical Guideline. Atopic eczema in children - management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. 2007.
7. Simon D, Wollenberg A, Renz H, Simon HU. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. Int Arch Allergy Immunol. 2019;178(3):207-18.
8. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2006;118(1):226-32.
9. Hanifin JM, Reed ML, Eczema P, Impact Working G. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. Dermatitis. 2007;18(2):82-91.
10. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. Am J Manag Care. 2017;23(8 Suppl):S115-S23.
11. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2018;120(1):10-22 e2.
12. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2016;75(4):681-7 e11.
13. Abuabara K, Ye M, McCulloch CE, Sullivan A, Margolis DJ, Strachan DP, et al. Clinical onset of atopic eczema: Results from 2 nationally representative British birth cohorts followed through midlife. The Journal of allergy and clinical immunology. 2019;144(3):710-9.
14. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten / RINVOQ® 30 mg Retardtabletten. Stand: August 2021. 2021.
15. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 1:8-16.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Neurodermitis (Gesundheitsinformation.de). 2017. Verfügbar unter:

<https://www.gesundheitsinformation.de/neurodermitis.2257.de.html#symptome>.

[Zugriff am: 15.12.2020]

17. Brunner PM, Leung DYM, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2018;120(1):34-41.
18. Furue M, Ulzii D, Vu YH, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm. *Iran J Immunol*. 2019;16(2):97-107.
19. Szilveszter KP, Nemeth T, Mocsai A. Tyrosine Kinases in Autoimmune and Inflammatory Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1862.
20. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2342.
21. Vakharia PP, Silverberg JI. Monoclonal Antibodies for Atopic Dermatitis: Progress and Potential. *BioDrugs*. 2017;31(5):409-22.
22. Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nogales K, Cardinale I, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(4):954-64.e1-4.
23. Möbus L, Rodriguez E, Harder I, Stolz D, Boraczynski N, Gerdes S, et al. Atopic dermatitis displays stable and dynamic skin transcriptome signatures. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021;147(1):213-23.
24. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):491-8.
25. Sánchez-Pérez J D-TE, Mora AM, Lara Surinyac N. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSEDA study. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(1):44-52.
26. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):18-25.
27. Huet F, Faffa MS, Poizeau F, Merhand S, Misery L, Brenaut E. Characteristics of Pruritus in Relation to Self-assessed Severity of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(3):279-83.
28. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):719-26.
29. Hanifin JM, Rajka G, . Diagnostics features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener (Stockholm) Suppl*. 1980;92:44-7.
30. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(6):1088-95.
31. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-51.
32. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):383-96.

33. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol.* 1996;135(1):12-7.
34. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-82.
35. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One.* 2011;6(4):e17520.
36. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, King B, Silverberg JI, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):839-46.
37. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-7.
38. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1316-21.
39. Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, Lansang P, Papp KA, Hong CH. Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section II: Tools for Assessing the Severity of Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(1\_suppl):10S-6S.
40. Futamura M, Leshem, Y.A., Thomas, K.S., Nankervis, H., Williams, H.C., Simpson, E.L.,. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):288-94.
41. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(9):1176-93.
42. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1519-31.
43. Werfel TH, A.; Abrerer, W.; Ahrens, F.; Augustin, M.; Biedermann, T.; Diepgen, T.; Fölster-Holst, R.; Kahle, J.; Kapp, A.; Nemat, K.; Ott, H.; Peters, E.; Schlaeger, M.; Schmid-Grendelmeier, P.; Schmitt, J.; Schwennesen, T.; Staab, D.; Traidl-Hoffmann, C.; Werner, R.; Wollenberg, A.; Worm, M. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0] AWMF-Registernummer: 013-027. 2021.
44. Andersen YM, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):274-80 e1.
45. Cribier B. Comorbidités de la dermatite atopique: Comorbidities of atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol.* 2019;146(12S3):12S67-12S75.

46. Thyssen JP, Halling-Overgaard AS, Andersen YMF, Gislasen G, Skov L, Egeberg A. The association with cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2018;178(6):1272-9.
47. Serrano LP, KR; Silverberg, JI. Association between atopic dermatitis and extracutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):904-12.
48. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2019;123(2):144-51.
49. Schmitt J, Romanos M, Pfennig A, Leopold K, Meurer M. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):878-83.
50. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):984-91.
51. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2013;131(2):428-33.
52. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2006;144(1):1-9.
53. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2019;143(1):26-35.
54. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850-9.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dupilumab (atopische Dermatitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A17-63. Stand 27.02.2018. 2018.
56. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun Optoral® Weichkapseln. Stand: Februar 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 23.06.2021]
57. sanofi-aventis groupe. Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 25.08.2021]
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2018. Verfügbar unter: [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). [Zugriff am: 05.11.2020]
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7504/2021-05-06\\_AM-RL-XII\\_Baricitinib\\_D-599\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7504/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599_TrG.pdf). [Zugriff am: 01.06.2021]

60. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 23.06.2021]
61. LEO Pharma A/S. Fachinformation Adtralza®. 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand Juni 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 23.06.2021]
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Vom 17. Mai 2018. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf). [Zugriff am: 05.11.2020]
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). Vom 20. Februar 2020. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf). [Zugriff am: 09.12.2020]
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis). Vom 6. Mai 2021. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06\\_AM-RL-XII\\_Baricitinib\\_D-599.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599.pdf). [Zugriff am: 01.06.2021]
65. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A - Dupilumab (Dupixent®). 2017. Verfügbar unter: [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). [Zugriff am: 04.12.2020]
66. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3C - Dupilumab (Dupixent®). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3301/2019-08-28\\_Modul3C\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3301/2019-08-28_Modul3C_Dupilumab.pdf). [Zugriff am: 04.12.2020]
67. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Baricitinib (Olumiant®). Modul 3A. Atopische Dermatitis - Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist. Stand: 16.11.2020. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4140/2020-11-16\\_Modul3A\\_Baricitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4140/2020-11-16_Modul3A_Baricitinib.pdf). [Zugriff am: 16.02.2021]
68. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Baricitinib (Olumiant®). Modul 3B. Atopische Dermatitis - Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist. Stand: 16.11.2020. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4141/2020-11-16\\_Modul3B\\_Baricitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4141/2020-11-16_Modul3B_Baricitinib.pdf). [Zugriff am: 16.02.2021]
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dupilumab (atopische Dermatitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A19-75. Stand 28.11.2019. 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92->

- 975-3303/2019-09-01\_Nutzenbewertung-IQWiG\_Dupilumab\_D-483.pdf. [Zugriff am: 23.06.2020]
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf). [Zugriff am: 23.06.2020]
  71. Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit in Deutschland 2015. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtlD/gesundheit\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf;jsessionid=AF6CED4227D90B5B75C965D3F483CFBC.internet101?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtlD/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=AF6CED4227D90B5B75C965D3F483CFBC.internet101?_blob=publicationFile). [Zugriff am: 09.12.2020]
  72. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Patientenzahlen in der Indikation atopische Dermatitis. Anlage zum Modul 3A. 2021.
  73. Statistisches Bundesamt (Destatis). Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018). Variante G2-L2-W2. 2020. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleAufbau&selectionname=12421-0002#astructure>. [Zugriff am: 09.12.2020]
  74. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021. 2021. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf). [Zugriff am: 25.08.2021]
  75. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Jahr 2020. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 (Stand: 21. Juni 2021). 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 23.06.2021]

### 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 3-15 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-15 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3.2). 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Upadacitinib	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	<u>kontinuierlich</u> : 1 x täglich 15 mg oder 30 mg p.o.	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Dupilumab	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	<u>kontinuierlich</u> : alle zwei Wochen 200 mg oder 300 mg s.c.	1. Jahr <sup>a</sup> : 27,1	1
			2. Jahr: 26,1	1
<p>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.</p> <p>a: Da bei Dupilumab, aber nicht bei Upadacitinib, eine Induktionsbehandlung anfällt, wird das 1. Jahr zusätzlich dargestellt.</p> <p>p.o.: peroral; s.c.: subkutan</p> <p>Quellen: (1-4)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sowohl Upadacitinib als auch Dupilumab können entweder alleine oder in Kombination mit TCS und/oder TCI angewendet werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für TCS bzw. TCI ggf. sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der ZVT an und werden deshalb nicht separat aufgeführt (1-3, 5). Bei Unterschieden in der Induktionsphase zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT werden die Kosten des ersten Jahres zusätzlich dargestellt.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Upadacitinib*

Upadacitinib ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Die empfohlene Dosierung beträgt 15 mg einmal täglich bei Jugendlichen mit

einem Körpergewicht von mindestens 30 kg und 15 oder 30 mg einmal täglich, je nach individuellem Krankheitsbild, bei Erwachsenen. Eine Dosis von 30 mg einmal täglich kann bei Patienten mit hoher Krankheitslast und bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf 15 mg einmal täglich angemessen sein. Es sollte die niedrigste wirksame Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten  $\geq 65$  Jahren beträgt die empfohlene Dosis 15 mg einmal täglich (1). Upadacitinib kann mit oder ohne TCS angewendet werden. TCI können für empfindliche Bereiche wie Gesicht, Hals, intertriginöse und Genitalbereiche verwendet werden.

Upadacitinib hat laut Fachinformation keine maximale Therapiedauer und ist daher für die kontinuierliche Anwendung vorgesehen. Entsprechend wird von 365 Behandlungen pro Jahr ausgegangen. Bei Patienten, die nach 12 Behandlungswochen keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigen, ist ein Absetzen von Upadacitinib in Erwägung zu ziehen.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Dupilumab***

Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Die Behandlung mit Dupilumab erfolgt bei Jugendlichen von 12 – 17 Jahren unter 60 kg Körpergewicht nach einer Anfangsdosis von 400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg) mit 200 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion und bei Jugendlichen ab 60 kg Körpergewicht nach einer Anfangsdosis von 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) mit 300 mg alle zwei Wochen. Bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Anfangsdosis 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Dupilumab kann mit oder ohne TCS angewendet werden. TCI können angewendet werden, sollten aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden (2, 3).

Dupilumab hat laut Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer, entsprechend wird die Behandlung als kontinuierliche Therapie betrachtet. Es wird somit von 26,1 Behandlungen pro Jahr ab dem 2. Behandlungsjahr (27,1 Behandlungen im 1. Jahr aufgrund der Induktionsbehandlung) ausgegangen. 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.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Upadacitinib	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	<u>kontinuierlich</u> : 1 x täglich 15 mg oder 30 mg p.o.	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Dupilumab	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	<u>kontinuierlich</u> : alle zwei Wochen 200 mg oder 300 mg s.c.	1. Jahr <sup>a</sup> : 26,1 (27,1 Behandlungen) 2. Jahr: 26,1
<p>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.</p> <p>a: Da bei Dupilumab, aber nicht bei Upadacitinib, eine Induktionsbehandlung anfällt, wird das 1. Jahr zusätzlich dargestellt.</p> <p>p.o.: peroral; s.c.: subkutan</p> <p>Quellen: (1-4)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-10: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Upadacitinib	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	365	15 mg oder 30 mg	5.475 mg oder 10.950 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Dupilumab	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	1. Jahr <sup>a</sup>		
		26,1 (27,1 Behandlungen)	einmalige Anfangsdosis 2 x 200 mg oder 2 x 300 mg 25,1 Folgedosen: 200 mg oder 300 mg	5.420 mg oder 8.130 mg
		Ab 2. Jahr		
		26,1	200 mg oder 300 mg	5.220 mg oder 7.830 mg
a: Da bei Dupilumab, aber nicht bei Upadacitinib, eine Induktionsbehandlung anfällt, wird das 1. Jahr zusätzlich dargestellt. Quellen: (1-4)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 Berechnung des Jahresverbrauchs der in Tabelle 3-10 aufgeführten Arzneimittel erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation. Der Jahresverbrauch wurde mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr angegeben, da sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die ZVT für die kontinuierliche Anwendung vorgesehen sind.

Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Upadacitinib	3.714,25 € (RINVOQ® 15 mg, 90 Tabletten, PZN 15620369)	3.712,48 € [1,77 €]
	7.371,13 € (RINVOQ® 30 mg, 90 Tabletten, PZN 17397705)	7.369,36 € [1,77 €]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Dupilumab	4.337,01 € (Dupixent® 200 mg, 6 Fertigspritzen, PZN 14350123)	4.090,83 € [1,77 €] [244,41 €]
	4.337,01 € (Dupixent® 300 mg, 6 Fertigspritzen, PZN 12727291)	4.090,83 € [1,77 €] [244,41 €]
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: (4)		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des IQWiG (6) und der Verfahrensordnung des G-BA (7) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht berücksichtigt.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden der Lauer-Taxe online (Stand 01. Juli 2021) entnommen.

Die angegebenen Kosten wurden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 EUR, Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V, Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V und Herstellerabschlag von bis zu 10 % nach § 130a Abs. 3b SGB V) berechnet.

Angaben zu Gebührenordnungspositionen sind der aktuellen Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) mit Stand vom 01. Juli 2021 entnommen. Den Berechnungen wird der aktuelle Punktwert für 2021 zugrunde gelegt.

In Tabelle 3-11 wird jeweils nur das vorab bestimmte wirtschaftlichste Produkt und die zutreffende Packungsgröße dargestellt. Die Auswahl erfolgte basierend auf den wirtschaftlichsten GKV-Kosten je Einheit und kann dem von AbbVie erstellten Dokument zur Herleitung der Kosten entnommen werden (4).

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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 Fachinformation 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 3.2). 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Upadacitinib	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	1. Jahr <sup>a</sup>			
		GOP 32670 quantitative Bestimmung einer <i>in vitro</i> Interferon-gamma Freisetzung	1 x vor Therapiebeginn	1	
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	1 x vor Therapiebeginn	1	
		GOP 32781 HBs-Antigen	1 x vor Therapiebeginn	1	
		GOP 32614 HBc-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1	
		GOP 32617 HBs-Antikörper	1 x vor Therapiebeginn	1	
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	1 x vor Therapiebeginn	1	
		Ab 2. Jahr			
		keine			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Dupilumab	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	keine			

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
<p>a: Da bei Upadacitinib, aber nicht bei Dupilumab, einmalig vor Therapiebeginn Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, wird das 1. Jahr zusätzlich dargestellt.</p> <p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus</p> <p>Quellen: (1-4)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie den Angaben der deutschen S3-Leitlinie entnommen.

Es wurden nur diejenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den ZVT unterscheiden.

### **Upadacitinib**

Vor der Behandlung mit Upadacitinib muss einmalig abgeklärt werden, ob bei Patienten eine aktive bzw. latente Infektion mit Hepatitis-B-Viren (HBV) und/oder eine Tuberkulose-Infektion vorliegen. Daher werden eine HBV-Serologie (Gebührenordnungsposition [GOP] 32781, GOP 32614, GOP 32617) und eine quantitative Bestimmung von HBV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) (GOP 32823) durchgeführt. Zum Nachweis einer aktiven bzw. latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt eine quantitative Bestimmung einer *in vitro* Interferon-gamma Freisetzung nach *ex-vivo*-Stimulation mit Antigenen (mindestens Early Secreted Antigenic Target of 6 kDa [ESAT-6] und Culture Filtrate Protein 10 [CFP-10]) spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis*-complex (außer Bacillus Calmette-Guérin [BCG]) (GOP 32670). Außerdem soll eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241) durchgeführt werden (1).

### **Dupilumab**

Zusätzliche GKV-Leistungen fallen laut Fachinformation nicht an (2, 3).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
quantitative Bestimmung einer <i>in vitro</i> Interferon-gamma Freisetzung nach <i>ex-vivo</i> -Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241)	16,24 €
Nachweis von HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
Hepatitis-B-Virus-DNA quantitativ (GOP 32823)	89,50 €
BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: Culture Filtrate Protein 10; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ESAT-6: Early Secreted Antigenic Target of 6 kDa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface	

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

Die Kosten der jeweiligen Positionen wurden dem EBM Online ([www.kbv.de/html/online-ebm.php](http://www.kbv.de/html/online-ebm.php)) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in der Fassung vom 01. Juli 2021 entnommen.

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Upadacitinib	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	1. Jahr <sup>a</sup>	
		GOP 32670 quantitative Bestimmung einer <i>in vitro</i> Interferon-gamma Freisetzung	(1 x 58,00 €) 58,00 €
		GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	(1 x 16,24 €) 16,24 €
		GOP 32781 HBs-Antigen	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32614 HBc-Antikörper	(1 x 5,90 €) 5,90 €
		GOP 32617 HBs-Antikörper	(1 x 5,50 €) 5,50 €
		GOP 32823 HBV-DNA quantitativ	(1 x 89,50 €) 89,50 €
		<b>Summe 1. Jahr</b>	<b>180,64 €</b>
		Ab 2. Jahr	
		keine	0 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Dupilumab	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	keine	0 €
<p>a: Da bei Upadacitinib, aber nicht bei Dupilumab einmalig vor Therapiebeginn Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, wird das 1. Jahr zusätzlich dargestellt.</p> <p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus</p> <p>Quellen: (1-4)</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Upadacitinib <sup>a</sup>	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	1. Jahr <sup>b</sup>			
		15.056,17 € oder 29.886,85 €	180,64 €	0 €	15.236,81 € oder 30.067,49 €
		Ab 2. Jahr			
		15.056,17 € oder 29.886,85 €	0 €	0 €	15.056,17 € oder 29.886,85 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Dupilumab <sup>a</sup>	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	1. Jahr <sup>b</sup>			
		18.476,92 €	0 €	0 €	18.476,92 €
		Ab 2. Jahr			
		17.795,11 €	0 €	0 €	17.795,11 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: Sowohl Upadacitinib als auch Dupilumab können entweder alleine oder in Kombination mit TCS und/oder TCI angewendet werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für TCS bzw. TCI ggf. sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der ZVT an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.</p> <p>b: Da bei Upadacitinib, aber nicht bei Dupilumab einmalig vor Therapiebeginn Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, und bei Dupilumab, aber nicht bei Upadacitinib, Induktionskosten bei den Arzneimittelkosten anfallen, wird das 1. Jahr zusätzlich dargestellt.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikosteroide; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: (4)</p>					

### 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 ambulante und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Upadacitinib sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen.

*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.*

Es kann mangels belastbarer Daten keine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten erfolgen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Abschnitt 3.3.1 und 3.3.2). Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und den Rabatten nach § 130a SGB V. Die Kosten der ZVT basieren auf den Angaben der Lauer Taxe (Stand 01. Juli 2021) zu Preisen, Rabatten, verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen (Abschnitt 3.3.3). Die GOP der nicht medikamentösen Therapieoptionen sowie die Angaben zu zusätzlich anfallenden Kosten für die GKV stammen aus dem EBM der KBV (Fassung vom 01. Juli 2021). Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr beruhen auf tatsächlich zu verabreichenden Dosen inklusive eines eventuell anfallenden Verwurfs oder Rundung der Dosis (Abschnitt 3.3.5). Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation für Upadacitinib (Abschnitt 3.3.6). Zusätzlich wurden Informationen aus bestehenden Beschlüssen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung herangezogen.

### 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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten / RINVOQ® 30 mg Retardtabletten. Stand: August 2021. 2021.

2. sanofi-aventis groupe. Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 25.08.2021]
3. sanofi-aventis groupe. Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 25.08.2021]
4. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Herleitung der Kosten einer Upadacitinib-Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Anlage zum Modul 3A. 2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7504/2021-05-06\\_AM-RL-XII\\_Baricitinib\\_D-599\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7504/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599_TrG.pdf). [Zugriff am: 01.06.2021]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=180500>. [Zugriff am: 12.05.2021]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. November 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.06.2021 B3, in Kraft getreten am 3. Juni 2021. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO\\_2017-11-17\\_iK-2021-06-03.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf). [Zugriff am: 30.06.2021]

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der FI von Upadacitinib entnommen (1).

**Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der FI)**

Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen verfügt, für die Upadacitinib indiziert ist.

***Dosierung******Erwachsene***

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg oder 30 mg einmal täglich, je nach individuellem Krankheitsbild.

- Eine Dosis von 30 mg einmal täglich kann bei Patienten mit hoher Krankheitslast angemessen sein.
- Eine Dosis von 30 mg einmal täglich kann bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf 15 mg einmal täglich angemessen sein.
- Es sollte die niedrigste wirksame Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten  $\geq 65$  Jahre beträgt die empfohlene Dosis 15 mg einmal täglich.

***Jugendliche (von 12 bis 17 Jahren)***

Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg beträgt die empfohlene Dosis von Upadacitinib 15 mg einmal täglich.

***Begleitende topische Therapien***

Upadacitinib kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Topische Calcineurininhibitoren können für empfindliche Bereiche wie Gesicht, Hals, intertriginöse und Genitalbereiche verwendet werden.

Bei Patienten, die nach 12 Behandlungswochen keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigen, ist ein Absetzen von Upadacitinib in Erwägung zu ziehen.

***Behandlungsbeginn***

Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als  $0,5 \times 10^9$  Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als  $1 \times 10^9$  Zellen/l oder einem Hämoglobinwert (Hb) von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der FI).

***Behandlungsunterbrechung***

Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind.

Tabelle 3-16: Überwachung der Laborparameter

Laborparameter	Maßnahme	Überwachung
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte bei einer ANC von $< 1 \times 10^9$ Zellen/l unterbrochen werden und nach Anstieg der ANC über diesen Wert wieder begonnen werden.	Bestimmung der Werte vor Beginn und dann spätestens zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung. Anschließend entsprechend der individuellen Behandlung des Patienten
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	Die Behandlung sollte bei einer ALC von $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l unterbrochen werden und nach Anstieg der ALC über diesen Wert wieder begonnen werden.	
Hämoglobin (Hb)	Die Behandlung sollte bei einem Hb-Wert von $< 8$ g/dl unterbrochen werden und darf erst nach Anstieg des Hb über diesen Wert wieder begonnen werden.	
Lebertransaminasen	Bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden.	Bestimmung der Werte vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Behandlung des Patienten.
Lipide	Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.	Zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie
ALC: absolute Lymphozytenzahl; ANC: absolute Neutrophilenzahl; Hb: Hämoglobin		

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei atopischer Dermatitis werden Dosen über 15 mg einmal täglich bei Patienten ab 65 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten ab 75 Jahren vor.

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Upadacitinib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2 der FI). Upadacitinib 15 mg einmal täglich ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden. Upadacitinib 30 mg einmal täglich wird bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Upadacitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht.

### *Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der FI). Upadacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RINVOQ bei Kindern unter 12 Jahren mit atopischer Dermatitis sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es liegen keine klinischen Daten zur Exposition bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht < 40 kg vor (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RINVOQ bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *Art der Anwendung*

RINVOQ ist einmal täglich mit oder unabhängig von einer Mahlzeit zu einer beliebigen Uhrzeit einzunehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geteilt, zerdrückt oder zerkaut werden, damit sichergestellt ist, dass die gesamte Dosis korrekt eingenommen wird.

### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der FI).
- Schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2 der FI).
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der FI).

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der FI)**

#### *Immunsuppressiva*

Die Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus und biologischen DMARDs oder anderen JAK-Inhibitoren wurde in klinischen Studien nicht untersucht und wird nicht empfohlen, da das Risiko einer zusätzlichen immunsuppressiven Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

#### *Schwerwiegende Infektionen*

Bei Patienten, die Upadacitinib erhielten, wurden schwere Infektionen, darunter auch solche mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Infektionen, die unter Upadacitinib berichtet wurden, umfassten Pneumonie und Cellulitis

(siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bei Patienten, die Upadacitinib erhalten haben, wurden Fälle von bakterieller Meningitis berichtet. Als opportunistische Infektionen wurden Tuberkulose, multidermatomaler Herpes zoster, orale/ösophageale Candidose und Kryptokokkose unter Upadacitinib-Behandlung berichtet.

Bei Patienten mit aktiver, schwerwiegender Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, darf mit der Behandlung mit Upadacitinib nicht begonnen werden.

Bei folgenden Patienten sollte Upadacitinib nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden:

- bei Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen,
- bei Patienten mit Exposition gegenüber Tuberkulose,
- bei Patienten mit einer schweren oder opportunistischen Infektion in der Anamnese,
- bei Patienten, die in Gebieten mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen gelebt oder solche Gebiete bereist haben, oder
- bei Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sind.

Patienten sollten während und nach Behandlung mit Upadacitinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende oder opportunistische Infektion, muss die Behandlung mit Upadacitinib unterbrochen werden. Patienten, bei denen unter Behandlung mit Upadacitinib eine neue Infektion auftritt, sind unverzüglich einer für immungeschwächte Patienten angemessenen, vollständigen diagnostischen Abklärung zu unterziehen; eine entsprechende Antibiotikatherapie ist einzuleiten, die Patienten sind engmaschig zu überwachen und die Behandlung mit Upadacitinib ist zu unterbrechen, falls der Patient nicht auf die Antibiotikatherapie anspricht. Sobald die Infektion unter Kontrolle ist, kann die Behandlung mit Upadacitinib fortgesetzt werden.

Da Infektionen bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren häufiger auftreten, sollte Upadacitinib bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht angewendet werden.

### ***Tuberkulose***

Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein TB-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI). Bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion ist vor Einleitung der Behandlung mit Upadacitinib eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen.

Die Konsultation eines in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arztes ist empfehlenswert, wenn entschieden werden soll, ob eine Anti-TB-Therapie im Einzelfall geeignet ist.

Die Patienten müssen auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer TB überwacht werden; dies gilt auch für Patienten mit negativem Befund auf eine latente TB-Infektion vor Therapiebeginn.

### ***Virusreaktivierung***

In klinischen Studien wurden Virusreaktivierungen, einschließlich Fällen der Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster), berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Das Risiko für Herpes zoster scheint bei Patienten japanischer Herkunft, die mit Upadacitinib behandelt werden, erhöht zu sein. Tritt bei einem Patienten Herpes zoster auf, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Upadacitinib bis zum Abklingen der Infektion in Erwägung gezogen werden.

Vor Beginn und während einer Therapie mit Upadacitinib sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung durchgeführt werden. Patienten mit positivem Ergebnis beim Test auf Hepatitis-C-Antikörper und Hepatitis-C-Virus-RNA waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit positivem Ergebnis beim Test auf Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen oder Hepatitis-B-Virus-DNA waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Falls während der Behandlung mit Upadacitinib Hepatitis-B-Virus-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren.

### ***Impfung***

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder inaktivierten Impfstoffen bei Patienten unter Upadacitinib-Behandlung vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen während oder unmittelbar vor einer Behandlung mit Upadacitinib wird nicht empfohlen. Vor Einleitung der Therapie mit Upadacitinib wird empfohlen, den Impfstatus der Patienten entsprechend den aktuellen Impfleitlinien zu überprüfen und alle erforderlichen Impfungen nachzuholen; dazu zählt auch die prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster.

### ***Maligne Erkrankungen***

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ist das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöht. Immunmodulatorische Arzneimittel könnten das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöhen. Es liegen derzeit nur begrenzte klinische Daten vor und Langzeitstudien laufen noch.

Maligne Erkrankungen wurden in klinischen Studien mit Upadacitinib beobachtet. Eine Nutzen-Risiko-Abschätzung ist vor Therapiebeginn mit Upadacitinib bei Patienten mit bekannter maligner Erkrankung (außer erfolgreich behandeltem nichtmelanozytärem Hautkrebs [Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC]) oder bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln und bei denen die Weiterführung der Behandlung mit Upadacitinib in Erwägung gezogen wird, vorzunehmen.

***Nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC)***

NMSCs wurden bei Patienten berichtet, die mit Upadacitinib behandelt wurden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs wird eine regelmäßige Hautuntersuchung empfohlen.

***Hämatologische Anomalien***

In klinischen Studien wurde bei  $\leq 1$  % der Patienten eine ANC von  $< 1 \times 10^9$  Zellen/l, eine ALC von  $< 0,5 \times 10^9$  Zellen/l und ein Hämoglobinwert von  $< 8$  g/dl berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Bei Patienten, bei denen im Rahmen routinemäßiger Untersuchungen eine ANC von  $< 1 \times 10^9$  Zellen/l, eine ALC von  $< 0,5 \times 10^9$  Zellen/l oder ein Hämoglobinwert von  $< 8$  g/dl beobachtet wird, sollte mit der Behandlung nicht begonnen werden bzw. sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

***Kardiovaskuläres Risiko***

Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei Patienten, die mit Upadacitinib behandelt werden, sollten im Rahmen der Routinebehandlung Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) bedacht werden.

***Lipide***

Die Behandlung mit Upadacitinib war mit einem dosisabhängigen Anstieg der Lipidwerte verbunden. Es wurde ein Anstieg des Gesamtcholesterins, des Low-Density-Lipoproteins (LDL) und des High-Density-Lipoproteins (HDL) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Erhöhungen des LDL-Cholesterins ließen sich mit einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Behandlungsbeginn senken, wobei die Evidenzlage begrenzt ist. Die Auswirkungen dieser Lipidwerterhöhungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht (zur Überwachung siehe Abschnitt 4.2 der FI).

***Anstieg der Lebertransaminasen***

Die Behandlung mit Upadacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz für erhöhte Leberwerte verbunden.

Die Werte sind vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten zu bestimmen. Es wird empfohlen, unverzüglich die Ursache der Leberwerterhöhungen zu ermitteln, um eine mögliche arzneimittelinduzierte Leberschädigung zu erkennen.

Falls im Rahmen von routinemäßigen Untersuchungen des Patienten ein Anstieg der Alanin- und Aspartat-Aminotransferasen beobachtet und eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung vermutet wird, sollte Upadacitinib abgesetzt werden, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann.

***Venöse Thromboembolie***

Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) wurden bei Patienten berichtet, die JAK-Inhibitoren, darunter Upadacitinib, erhielten. Upadacitinib sollte bei Patienten mit hohem Risiko für TVT/LE mit Vorsicht angewendet werden. Risikofaktoren, die

beachtet werden sollten, um das TVT- und LE-Risiko eines Patienten einzuschätzen, beinhalten höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Anamnese, größere Operationen und längere Immobilisierung. Wenn klinische Symptome einer TVT/LE auftreten, sollte die Behandlung mit Upadacitinib beendet und die Patienten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der FI)**

#### ***Potenzielle Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib***

Upadacitinib wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Daher kann die Plasmaexposition von Upadacitinib durch Arzneimittel beeinflusst werden, die CYP3A4 stark hemmen oder induzieren.

#### ***Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren***

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol und Clarithromycin) erhöht. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Upadacitinib und Ketoconazol zu einem Anstieg der  $C_{max}$  von Upadacitinib um 70 % und der AUC um 75 %. Upadacitinib 15 mg einmal täglich ist bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden. Upadacitinib 30 mg wird bei Patienten, die eine dauerhafte Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, nicht empfohlen. Bei langfristiger Anwendung sind Alternativen zu starken CYP3A4-Inhibitoren in Betracht zu ziehen.

#### ***Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren***

Die Upadacitinib-Exposition ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin und Phenytoin) verringert, was zu einer abgeschwächten Wirkung von Upadacitinib führen kann. In einer klinischen Prüfung führte die Anwendung von Upadacitinib zusammen mit mehrfacher Gabe von Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) zu einer Abnahme der  $C_{max}$  von Upadacitinib um ca. 50 % und der AUC um ca. 60 %. Veränderungen der Krankheitsaktivität von Patienten sollten überwacht werden, wenn Upadacitinib gleichzeitig mit starken CYP3A4-Induktoren angewendet wird.

Methotrexat und den pH-Wert modifizierende Arzneimittel (z. B. Antacida oder Protonenpumpeninhibitoren) haben keinen Einfluss auf die Plasmaexposition von Upadacitinib.

#### ***Potenzielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel***

Die mehrfache Anwendung von Upadacitinib 30 mg einmal täglich bei gesunden Probanden hatte eine eingeschränkte Auswirkung auf die Plasmaexposition von Midazolam (sensitives CYP3A-Substrat) (Abnahme der AUC und  $C_{max}$  von Midazolam um 26 %), was darauf hindeutet, dass Upadacitinib 30 mg einmal täglich einen schwachen induzierenden Effekt auf

CYP3A haben kann. In einer klinischen Studie führte die mehrfache Anwendung von Upadacitinib 30 mg einmal täglich bei gesunden Probanden zu einer Abnahme der AUC von Rosuvastatin um 33 % und von Atorvastatin um 23 % sowie einer Abnahme der  $C_{max}$  von Rosuvastatin um 23 %. Upadacitinib hatte keine relevante Auswirkung auf die  $C_{max}$  von Atorvastatin oder auf die Plasmaexposition von ortho-Hydroxy-Atorvastatin (hauptsächlicher aktiver Metabolit von Atorvastatin). Bei gleichzeitiger Anwendung von Upadacitinib wird keine Dosisanpassung von CYP3A-Substraten oder von Rosuvastatin oder Atorvastatin empfohlen.

Upadacitinib hat keine relevanten Auswirkungen auf die Plasmaexposition von Ethinylestradiol, Levonorgestrel, Methotrexat oder Arzneimitteln, die als Substrate von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert werden.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der FI)**

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter sollten dazu aufgefordert werden, während der Behandlung und für 4 Wochen nach der letzten Dosis von Upadacitinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Mädchen und/oder ihre Eltern/betreuenden Personen sind zu informieren, dass sie sich mit dem behandelnden Arzt in Verbindung setzen müssen, sobald bei der Patientin unter der Behandlung mit Upadacitinib die Menarche stattfindet.

#### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Upadacitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der FI). Upadacitinib war bei Ratten und Kaninchen teratogen und hatte bei Exposition in utero bei Rattenföten Auswirkungen auf die Knochen und bei Kaninchenföten Auswirkungen auf das Herz.

Upadacitinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der FI).

Falls eine Patientin während der Behandlung mit Upadacitinib schwanger wird, sollten die Eltern über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

#### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Upadacitinib oder dessen Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus tierexperimentellen Studien haben gezeigt, dass Upadacitinib in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Upadacitinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Upadacitinib verzichtet werden soll/die Behandlung mit

Upadacitinib zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

### ***Fertilität***

Die Wirkung von Upadacitinib auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der FI)**

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

### **Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)**

Upadacitinib wurde in klinischen Studien in Dosierungen eingesetzt, die in Bezug auf die AUC Dosis äquivalent zu einer Dosierung von bis zu 60 mg einmal täglich als Retardtablette sind. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit solchen bei niedrigerer Dosierung, und es wurden keine spezifischen Toxizitäten erkannt. Etwa 90 % von Upadacitinib im systemischen Kreislauf werden innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung ausgeschieden (innerhalb des in klinischen Studien untersuchten Dosisbereichs). Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten, bei denen es zu Nebenwirkungen kommt, muss eine adäquate Behandlung eingeleitet werden.

*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.

### **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.*

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation von Upadacitinib entnommen (2).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

*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.

### 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 Upadacitinib wurde kein Annex IV des EPAR erstellt.

*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.

### 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.*

Identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung von Upadacitinib und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem aktuellen Risk-Management-Plan (RMP) (3) entnommen und sind in Tabelle 3-17 aufgeführt.

Tabelle 3-17: Identifizierte und potenzielle Risiken sowie fehlende Informationen bei der Anwendung von Upadacitinib und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
<u>Wichtige identifizierte Risiken</u>	
Schwerwiegende und opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation (FI) fasst das Risiko zusammen und weist auf Möglichkeiten der Risikominimierung hin.</li> <li>• Die Packungsbeilage beschreibt das Risiko einer Virus-Reaktivierung durch eine RINVOQ-Therapie und enthält einen Warnhinweis für Patienten mit einer Infektion oder wiederkehrenden Infektion, vor und während der Therapie mit RINVOQ ihren Arzt oder Apotheker zu konsultieren.</li> <li>• Die Packungsbeilage empfiehlt Patienten mit aktiver (TB</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>RINVOQ nicht einzunehmen und sie enthält einen Warnhinweis für Patienten mit vorangegangener TB-Infektion oder für Patienten mit Kontakt zu TB-Patienten, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ zu konsultieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der FI beschreibt Grenzwerte für die Lymphozyten- und Neutrophilenzahl und ab welchem Grenzwert eine Upadacitinib-Therapie nicht begonnen werden sollte.</li> <li>• Abschnitt 4.2 der FI beschreibt Richtlinien für eine Therapieunterbrechung, die auf der ALC und der ANC basieren.</li> <li>• Abschnitt 4.3 der FI weist darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten mit aktiver TB oder aktiver, schwerer Infektion kontraindiziert ist.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI besagt, dass Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer sich neu entwickelnden Infektion während und nach der Behandlung mit Upadacitinib genau überwacht werden sollten und dass die Therapie mit Upadacitinib bei Auftreten einer schweren oder opportunistischen Infektion unterbrochen werden soll.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, die Risiken und Vorteile einer Upadacitinib-Therapie bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen zu berücksichtigen. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, bei denen während einer Upadacitinib-Behandlung eine neue Infektion auftritt, sollten einer sofortigen und vollständigen diagnostischen Untersuchung unterzogen werden, die für immunsupprimierte Patienten geeignet ist. Eine geeignete antimikrobielle Therapie sollte begonnen werden, der Patient sollte genau überwacht werden und falls der Patient nicht auf die Therapie anspricht, sollte die Upadacitinib-Behandlung unterbrochen werden.</li> <li>○ Vor Therapiebeginn wird eine Voruntersuchung auf eine TB-Infektion empfohlen und Upadacitinib sollte bei einer diagnostizierten aktiven TB nicht verabreicht werden. Eine TB-Therapie sollte vor Therapiebeginn mit Upadacitinib bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion in Betracht gezogen werden.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationsbroschüre für Ärzte (Health Care Provider, HCP)</li> <li>• Patientenpass (Patient Alert Card, PAC)</li> </ul>
Herpes zoster	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung wie beispielsweise Herpes zoster.</li> <li>• Abschnitt 4.8 der FI beschreibt die Ergebnisse klinischer Studien zu Upadacitinib.</li> <li>• Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit einer Infektion oder einer wiederkehrenden Infektion ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollen und beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung.</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit einer Herpes zoster Infektion (Gürtelrose) bei Auftreten eines schmerzhaften Hautausschlags mit Blasenbildung ihren Arzt informieren sollen, da dies Anzeichen einer Gürtelrose sein können.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass bei Patienten mit auftretendem Herpes zoster bis zum Abklingen eine Unterbrechung der Upadacitinib-Therapie in Betracht gezogen wird.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationsbroschüre für Ärzte</li> <li>• Patientenpass</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	
Malignität	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko für Patienten mit RA und gibt an, dass es zwar aktuell nur begrenzte klinische Daten zu Upadacitinib gibt, momentan aber Langzeitstudien laufen.</li> <li>• Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Krebspatienten, Patienten die eine neue Läsion oder eine Hautveränderung aufweisen oder ein hohes Risiko für Hautkrebs haben, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine regelmäßige Hautuntersuchung bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (major adverse cardiovascular event, MACE)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Wirkung von Upadacitinib auf den Lipidstoffwechsel und dass die Auswirkungen einer Upadacitinib-Therapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht ermittelt wurden.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI enthält einen Abschnitt zum kardiovaskulären Risiko mit der Beschreibung eines erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit RA und dem notwendigen Umgang mit kardiovaskulären Risikofaktoren als Teil der üblichen Standardversorgung.</li> <li>• Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Überwachung von Lipidparametern nach Beginn der Upadacitinib-Behandlung.</li> <li>• Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten mit Herzproblemen, hohem Blutdruck oder hohem Cholesterol ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten.</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationsbroschüre für Ärzte</li> <li>• Patientenpass</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI weist darauf hin, dass Fälle einer tiefen Venenthrombose und einer Lungenembolie bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Upadacitinib, erhalten haben, berichtet worden sind.</li> <li>• Die Packungsbeilage enthält einen Warnhinweis, dass Patienten, die eine tiefe Venenthrombose in den Beinen oder eine Lungenembolie hatten, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten. Außerdem wird empfohlen, dass Patienten ihren Arzt über schmerzende, geschwollene Beine, Schmerzen in der Brust oder über Kurzatmigkeit informieren.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass Upadacitinib bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie mit Vorsicht angewendet werden soll. Zu den zu berücksichtigenden Risikofaktoren für eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie gehören das Alter, Fettleibigkeit, eine medizinische Vorgeschichte einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen mussten und eine länger andauernde Immobilität.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt, dass beim Auftreten klinischer Symptome einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie eine Upadacitinib-Behandlung abgebrochen und die Patienten unverzüglich untersucht und entsprechend behandelt werden sollten.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationsbroschüre für Ärzte</li> <li>• Patientenpass</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Gastrointestinale Perforation	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Medikamenteninduzierte Leberschäden	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Wirkung von Upadacitinib auf Transaminasen.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI empfiehlt eine sofortige Untersuchung der Ursache für erhöhte Leberenzymwerte, um mögliche medikamenteninduzierte Leberschäden zu identifizieren.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI weist daraufhin, dass falls bei einer</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>routinemäßigen Patientenuntersuchung erhöhte Alanin-Transaminase- oder Aspartat-Transaminase-Werte beobachtet werden und ein Verdacht auf medikamentenbedingte Leberschäden besteht, Upadacitinib abgesetzt werden sollte, bis diese Diagnose ausgeschlossen ist.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Fötale Fehlbildung nach Exposition in der Gebärmutter	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.6 der FI beschreibt die teratogenen Wirkungen von Upadacitinib in Labortieren, und gibt an, dass es keine oder nur sehr begrenzte Daten hinsichtlich der Verwendung von Upadacitinib bei schwangeren Frauen gibt.</li> <li>• Die Packungsbeilage weist darauf hin, dass RINVOQ nicht von Schwangeren eingenommen werden darf und dass Patientinnen, die während der Behandlung mit RINVOQ schwanger werden, ihren Arzt umgehend konsultieren sollen.</li> <li>• Die Abschnitte 4.3 und 4.6 der FI weisen darauf hin, dass Upadacitinib in der Schwangerschaft kontraindiziert ist.</li> <li>• Abschnitt 4.6 der FI und die Packungsbeilage empfehlen die Verwendung einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung.</li> <li>• Abschnitt 4.6 der FI rät, dass Mädchen und/oder ihre Eltern/betreuenden Personen zu informieren sind, dass sie sich mit dem behandelnden Arzt in Verbindung setzen müssen, sobald bei der Patientin unter der Behandlung mit Upadacitinib die Menarche stattfindet</li> <li>• Die Packungsbeilage informiert betreuende Personen, dass sie ihren behandelnden Arzt wissen lassen, falls ihr Kind seine erste Menstruationsblutung während der Behandlung mit RINVOQ bekommt.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationsbroschüre für Ärzte</li> <li>• Patientenpass</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Fehlende Informationen	
Anwendung bei sehr alten Menschen ( $\geq 75$ Jahre alt)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der FI erklärt, dass es nur begrenzte Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter gibt.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Einfluss auf die Wirksamkeit von Impfungen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI weist daraufhin, dass keine Daten zur Impfeffizienz mit Lebend- oder inaktivierten Impfstoffen bei Patienten unter Upadacitinib-Therapie vorliegen.</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI besagt, dass die Verwendung von lebenden, abgeschwächten Impfstoffen während oder unmittelbar vor der Upadacitinib-Therapie nicht empfohlen wird.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI weist daraufhin, dass vor dem Therapiebeginn mit Upadacitinib empfohlen wird, alle Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfrichtlinien durchzuführen bzw. aufzufrischen; dazu zählt auch die prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit Nachweis einer unbehandelten chronischen Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der FI beschreibt das Risiko einer viralen Reaktivierung.</li> <li>• Die Packungsbeilage enthält den Warnhinweis, dass Patienten, die jemals mit Hepatitis B oder C infiziert waren, ihren Arzt oder Apotheker vor und während der Behandlung mit RINVOQ konsultieren sollten.</li> <li>• Abschnitt 4.4 der FI beschreibt die Notwendigkeit eines Screenings und Konsultation eines Hepatologen, wenn HBV-DNA nachgewiesen wurde.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit moderater Leberinsuffizienz	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz.</li> <li>• Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib nicht bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh C) Leberinsuffizienz eingesetzt werden soll.</li> <li>• Abschnitt 4.3 der FI weist darauf hin, dass Upadacitinib bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert ist.</li> <li>• Die Packungsbeilage empfiehlt, dass Patienten mit schweren Leberproblemen kein RINVOQ einnehmen sollten und enthält den Warnhinweis, dass Patienten vor und während der Behandlung mit RINVOQ ihren Arzt oder Apotheker konsultieren sollten, falls ihre Leberfunktion beeinträchtigt ist.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der FI beschreibt die Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz.</li> <li>• Abschnitt 4.2 der FI besagt, dass Upadacitinib 15 mg einmal täglich mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Niereninsuffizienz eingesetzt werden soll. Upadacitinib 30 mg einmal täglich ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
langfristige Sicherheit	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitt 4.4 der FI gibt an, dass die klinischen Daten zu Upadacitinib im Zusammenhang mit Malignität aktuell begrenzt sind, aber Langzeitstudien dazu laufen.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
langfristige Sicherheit in Jugendlichen mit AD	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul>
<p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; FI: Fachinformation; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCP: Health-Care-Provider; JAK: Januskinase; PAC: Patientenpass (Patient Alert Card); TB: Tuberkulose</p>	

*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 weiteren Anforderungen.

### 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 ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*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.

### 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.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der FI, der Produktinformation und dem aktuellen RMP für Upadacitinib entnommen.

### 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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten / RINVOQ® 30 mg Retardtabletten. Stand: August 2021. 2021.
2. Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG. Produktinformation RINVOQ® (Upadacitinib). Stand: August 2021. 2021.
3. AbbVie Inc. Core Risk Management Plan for Rinvoq™ (Upadacitinib) Version 4.3 - Data Lock Point 23 Jul 2020 - Date of draft sign off: June 2021. 2021.

### 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 3-18 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 3-18 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 3-18: 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)
1	Tuberkulose-Screening: GOP 32670 quantitative Bestimmung einer <i>in vitro</i> Interferon-gamma Freisetzung GOP 34241 Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane	Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose (TB)-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (S. 2, Abschnitt 4.4 der FI). Die Patienten müssen auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer TB überwacht werden; dies gilt auch für Patienten mit negativem Befund auf eine latente TB-Infektion vor Therapiebeginn (S. 2, Abschnitt 4.4 der FI).	ja
2	Hepatitis-Screening: GOP 32781 Nachweis von HBs-Antigen GOP 32614 HBc-Antikörper GOP 32617 HBs-Antikörper GOP 32612 Hepatitis-A-Virus-Antikörper GOP 32618 Hepatitis-C-Virus-Antikörper GOP 32823 Hepatitis-B-Virus-DNA quantitativ	Vor Beginn und während einer Therapie mit Upadacitinib sollte ein Screening auf eine virale Hepatitis und die Überwachung einer möglichen Reaktivierung durchgeführt werden (S. 2, Abschnitt 4.4 der FI).	ja

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)
3	Blutstatus: GOP 32122 vollständiger Blutstatus	Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als $1 \times 10^9$ Zellen/l oder einem Hämoglobinspiegel von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden. [...]. Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die [...] Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind (S. 1, Abschnitt 4.2 der FI). Bestimmung der Werte vor Beginn und dann spätestens zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung. Anschließend entsprechend der individuellen Behandlung des Patienten (S. 1, Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der FI.: Überwachung der Laborparameter).	ja

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)
4	Leberwerte: GOP 32071 (gamma-GT) GOP 32068 (AP) GOP 32070 (GPT) GOP 32069 (GOT) Kontrolle leberbezogener Enzyme	Die Behandlung mit Upadacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer höheren Inzidenz für erhöhte Leberwerte verbunden. (S. 3, Abschnitt 4.4 der FI)  Die Werte sind vor Beginn und während der Behandlung entsprechend der routinemäßigen Untersuchung des Patienten zu bestimmen (S. 3, Abschnitt 4.4 der FI; vgl. auch S. 1, Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der FI.: Überwachung der Laborparameter)	ja
5	Cholesterin: GOP 32060 Cholesterin (gesamt) GOP 32061 HDL-Cholesterin GOP 32062 LDL-Cholesterin	Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind. (S. 1, Abschnitt 4.2 der FI)  Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden. Überwachung: Zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung, danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie (S. 1, Abschnitt 4.2, Tabelle 1 der FI: Überwachung der Laborparameter).	ja
ALC: absolute Lymphozytenzahl; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AP: alkalische Phosphatase; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FI: Fachinformation; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase; GT: Glutamyl-Transferase; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; TB: Tuberkulose			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

August 2021 (1)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, 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 3-18 bei.*

Nicht zutreffend.

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

2021/Q3

*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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten / RINVOQ® 30 mg Retardtabletten. Stand: August 2021. 2021.