

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Abrocitinib (CIBINQO®)*

**PFIZER PHARMA GmbH**  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Europe MA EEIG

### **Modul 3 A**

*Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer  
Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine 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: 14.01.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	35
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 .....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	48
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 .....	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	67
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	72
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	73
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 .....	77

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Diagnosekriterien der AD .....	19
Tabelle 3-2: Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie .....	25
Tabelle 3-3: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für Inzidenz und Prävalenz der AD bei Erwachsenen ab 18 Jahren in Deutschland .....	32
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	33
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	34
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	48
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	52
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	53
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	54
Tabelle 3-14 Laborkontrollen und Routine-Überwachung .....	59
Tabelle 3-15: Abrocitinib RMP – Maßnahmen zur Risikominimierung .....	71
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	74

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Typisches klinisches Erscheinungsbild und Lokalisation der AD in verschiedenen Altersphasen .....	14
Abbildung 3-2: Stufentherapie der AD .....	23
Abbildung 3-3: Prävalenz der AD nach Geschlecht und Altersklasse in Prozent in den Jahren 2016-2019 .....	30
Abbildung 3-4: Prävalenz der AD nach Geschlecht und 5-Jahresaltersklassen in Prozent im Jahr 2019 .....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Atopische Dermatitis
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ALC	Absolute Lymphozytenzahl ( <i>Absolute Lymphocyte Count</i> )
ANC	Absolute Neutrophilenzahl ( <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC <sub>inf</sub>	<i>Area Under the Concentration-time Curve from Time Zero Extrapolated to Infinity</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCG	<i>Bacille-Calmette-Guérin</i>
BSA	Körperoberfläche ( <i>Body Surface Area</i> )
bzw.	Beziehungsweise
C <sub>max</sub>	<i>Maximum Observed Plasma Concentration</i>
ca.	Circa
d. h.	Das heißt
CFP	<i>Culture Filtrate Protein</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
EAS	Erlanger Atopie Score
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ( <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESAT	<i>Early Secretory Antigenic Target</i>
etc.	<i>Et cetera</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungspunkt

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Hb	Hämoglobin
HBc	Hepatitis-B- <i>Core</i>
HBs	Hepatitis-B- <i>Surface</i>
HBV	Hepatitis-B-Virus
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
IL	Interleukin
IU	<i>International Unit</i>
JAK	Januskinase
LE	Lungenembolie
LLQ	Untere Quantifizierungsgrenze ( <i>Lower Limit of Quantification</i> )
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i> )
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MOS	<i>Medical Outcomes Study</i>
NFAT	<i>Nuclear Factor of Activated T-cells</i>
nm	Nanometer
NMSC	Nicht-melanozytärer Hautkrebs ( <i>Non-melanoma Skin Cancer</i> )
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i>
OAT3	Organischer Anionentransporter 3
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORAI	Calciumfreisetzungsaktiviertes Calciumkanalprotein ( <i>Calcium Release-Activated Calcium Channel Protein</i> )
oSCORAD	<i>Objective Scoring Atopic Dermatitis</i>
P-gp	P-Glykoprotein
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
RMP	Risikomanagement-Plan
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signalüberträger und Transkriptionsaktivator ( <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i> )
TB	Tuberkulose

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TCI	Topische Calcineurin-Inhibitoren
TCS	Topische Glukokortikosteroide ( <i>Topical corticosteroids</i> )
TK	Techniker Krankenkasse
TRPA1	Kationenkanal mit transientem Rezeptorpotential, Unterfamilie A, Mitglied 1 ( <i>Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily A Member 1</i> )
TSLP	Thymisches stromales Lymphopoinetin
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
US	Vereinigte Staaten ( <i>United States</i> )
UV	Ultraviolett
UVA	Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge A
UVB	Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B
VAS	Visuelle Analogskala
z. B.	Zum Beispiel
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.*

Abrocitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Abrocitinib kann alleine oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei AD angewendet werden (1).

Für dieses Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (2):

- Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (*Topical corticosteroids*, TCS) und/ oder topischen Calcineurin-Inhibitoren (TCI))

### 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).*

Es fanden insgesamt drei Beratungsgespräche mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt; am 14.12.2017 mit der Vorgangsnummer 2017-B-198 (3, 4), am 26.09.2019 mit der Vorgangsnummer 2019-B-159 (5, 6) und am 31.07.2020 mit der Vorgangsnummer 2020-B-164 (7).

Auf Basis einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wurde die zVT zuletzt vom G-BA in seiner Sitzung am 22.06.2021 im Unterausschuss Arzneimittel abgeändert und wie folgt bestimmt (2):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abrocitinib zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unzureichendem Ansprechen auf die topische Therapie oder fehlender Eignung für solche Therapien ist

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

Der finale Wortlaut des Anwendungsgebiets von Abrocitinib zur „Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen“ unterscheidet sich vom Wortlaut gemäß Beratungsgespräch und Schreiben zur Änderung der zVT. Die Festlegung der zVT bleibt jedoch davon unberührt.

Der Bestimmung der zVT durch den G-BA wird gefolgt. Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Dupilumab geführt und die vom G-BA bestimmte zVT damit vollständig umgesetzt.

*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.*

Für die Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurden die Niederschriften zu den Beratungsgesprächen und Dokumente zur zVT-Änderung des G-BA sowie die Fachinformation von CIBINQO<sup>®</sup> herangezogen (1–7).

### **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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation CIBINQO<sup>®</sup> 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 03.01.2022].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2021-B-183-z (2020-B-164; 2020-B-086-z; 2019-B-159). Abrocitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-198. 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2018-8-149-z. PF-04965842 zur Behandlung der atopischen Dermatitis. 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-159. Abrocitinib angezeigt für die Behandlung von Patienten  $\geq 12$  Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. 2019.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2019-B-159. Abrocitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis. 2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-164. 2020.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die atopische Dermatitis (AD) (auch Neurodermitis, atopisches Ekzem oder endogenes Ekzem genannt) ist eine chronische, entzündliche Hauterkrankung, die nicht ansteckend ist. Je nach Lebensalter treten die Ekzeme an unterschiedlichen Körperstellen auf und manifestieren sich etwa bei Jugendlichen und Erwachsenen vorwiegend an den Beugefalten, an Händen und Füßen, im Hals-Nacken-Bereich, im Gesicht und auf der Kopfhaut (1, 2).

Als Leitsymptom der AD ist der ausgeprägte und quälende Juckreiz und die hiermit verbundenen Schmerzen aufgrund der ekzematösen Läsionen zu nennen (1, 2). Die häufigsten Komplikationen umfassen virale oder mykotische Infektionen und bakterielle Superinfektionen (3). Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei Patienten mit AD deutlich beeinträchtigt. Die Symptome können Schlafstörungen verursachen und negative Auswirkungen auf Arbeit, soziale Beziehungen und psychisches Wohlbefinden bis hin zu Einschränkungen in der Lebensführung zur Folge haben (3–8).

In den folgenden Abschnitten werden die Patientencharakteristika, einschließlich Verlauf der Erkrankung und Komorbiditäten, die klinische Symptomatik, Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Pathophysiologie, Diagnose und Schweregradeinteilung der Erkrankung, beschrieben.

#### **Patientencharakteristika**

##### ***Verlauf der Erkrankung***

Bei etwa der Hälfte der Patienten manifestiert sich die AD in den ersten 6 Monaten, in 60 % der Fälle im ersten Lebensjahr und in 70-85 % vor dem 5. Lebensjahr, wobei die Erkrankung bis in das Erwachsenenalter andauern kann (3, 9, 10). Der Verlauf der AD ist wechselhaft mit Krankheitsschüben unterschiedlicher Dauer und Schwere, wobei die Erkrankung häufig rezidivieren kann (3). Im Verlauf der Erkrankung und mit steigendem Lebensalter ändern sich die Hauterscheinungen und Lokalisationen der Läsionen (siehe Abbildung 3-1).

Die AD ist derzeit nicht heilbar. Da eine frühe Manifestation der AD bereits im Kindesalter mit einem schwereren Verlauf einhergeht, sind eine frühzeitige Diagnose und Behandlungsbeginn für die Prognose wichtig (3).

### *Säuglings- und Kindesalter*

Im Säuglingsalter bilden sich nässende, erythematöse Papeln und Bläschen. Es kommt zur Krustenbildung (1). Die Läsionen treten vorwiegend im Gesicht, Stammbereich und an den Streckseiten der Extremitäten auf (11, 12). Im Kindesalter werden die Läsionen trockener; es zeigen sich lichenifizierte Papeln und Pusteln, die eher eine chronische Erkrankung darstellen. Lichenifikation ist eine Folge des häufigen Kratzens (1). Klassische Bereiche des Befalls bei Kindern sind Beugeseiten (z. B. Armbeuge, Kniekehle), Faltenbereiche (z. B. Hals), Gelenk-/ Flexionsbereiche (z. B. Handgelenke) und die Kopfhaut.

### *Jugend- bzw. Erwachsenenalter*

Mindestens 30 % der Kinder mit AD weisen auch im Erwachsenenalter zumindest zeitweise Ekzeme auf. Zwischen Kindesalter und Jugend-/ Erwachsenenalter wandelt sich das Erscheinungsbild der Ekzeme von eher nässenden zu trockenen, schuppenden Papeln und Pusteln, einem Aufplatzen der Haut und der Bildung von Exkorationen (tiefe Substanzdefekte bis in das *Stratum papillare* der Haut), wodurch es mit der Zeit zur Bildung der sogenannten Lederhaut (Lichenifikation), d. h. einer flächigen lederhaften Verdickung und Vergrößerung der Hautstruktur durch langanhaltende Entzündungsläsionen, kommt (13). Auch die betroffenen Bereiche ändern sich: Während im Säuglings- und Kindesalter vorwiegend Gesicht, Stammbereich und Streckseiten der Extremitäten betroffen sind, treten die Ekzeme in der Jugend wie auch im Erwachsenenalter vorwiegend in den Beugefalten der Extremitäten, an Händen und Füßen, im Hals-Nacken-Bereich, an den Augenlidern und der Kopfhaut auf (14). Insgesamt sind Erscheinungsbild und Lokalisation der Läsionen in Jugend- und Erwachsenenalter vergleichbar.

Insbesondere Ekzeme an den Händen haben einen negativen Einfluss auf die berufliche Situation von Jugendlichen und Erwachsenen. So beeinflussen insbesondere Handekzeme bereits im jugendlichen Alter die Ausbildungs- bzw. Berufswahl. Mit dem Auftreten von Handekzemen gehen auch Arbeitsfehltag und ein Produktivitätsverlust während der Arbeit einher (15, 16).



Abbildung 3-1: Typisches klinisches Erscheinungsbild und Lokalisation der AD in verschiedenen Altersphasen

Quelle: (14)

AD: Atopische Dermatitis

### ***Atopische und andere Komorbiditäten***

#### ***Atopische Triade***

Die AD steht mit der allergischen Rhinitis und Asthma in einem pathologischen Zusammenhang, wobei die AD die Hauptmanifestation einer systemischen Erkrankung darstellt (17–19). Studien haben gezeigt, dass die AD oft der erste Schritt in der Entstehung einer atopischen Triade ist. Bezeichnet wird dies auch als atopischer Krankheitsverlauf, von dem angenommen wird, dass er mit der AD im Säuglingsalter beginnt und sich dann zu allergischen Erkrankungen wie allergischer Rhinitis und/ oder Asthma im Kindesalter entwickelt (17). Über 80 % der Kinder mit AD entwickeln später auch eine allergische Rhinitis und/ oder Asthma (7). Die Entstehung der atopischen Triade ist oft assoziiert mit einer *Loss-of-Function*-Mutation des Filaggrin-Gens, wobei das Vorliegen der Mutation keine zwingende Voraussetzung dafür ist (14, 20).

### *Andere Komorbiditäten*

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD haben auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung psychischer Erkrankungen, einschließlich Angstzuständen, Depression, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Autismus und Verhaltensstörungen (14). Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 35 Studien ergab, dass psychische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit AD signifikant häufiger auftreten als bei Kindern und Jugendlichen ohne AD (*Odds Ratio* (OR) = 1,65,  $p < 0,001$ ). So war bei Kindern und Jugendlichen mit AD das Risiko für Depression um 40 %, für ADHS um 56 %, für Schlafstörungen um das Doppelte, für Angstzustände um 40 %, für Verhaltensstörungen um knapp 50 % und für Autismus um das mehr als 2,5-fache höher als bei Kindern und Jugendlichen ohne AD (21).

Diese Ergebnisse wurden auch in einer longitudinalen, prospektiven *United States* (US)-amerikanischen Studie des *National Health Interview Survey* von 1997 bis 2018 bestätigt, in der Daten von mehr als 200.000 Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 17 Jahren analysiert wurden. Hierbei traten psychische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit AD signifikant häufiger auf als bei Kindern und Jugendlichen ohne AD: Depression/ Traurigkeit (17,2 % vs. 12,6 %), ADHS (10,0 % vs. 7,1 %), Verhaltensstörungen (29,9 % vs. 23,5 %) und Autismus (1,9 % vs. 0,9 %) (22).

In einer US-amerikanischen Studie von 2017 wurden 1.017 Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD hinsichtlich der Prävalenz von Angst, Depression und Schlafstörungen untersucht. Dabei wurden Angstzustände von 61 % der Patienten, Depression von 71 % der Patienten und Schlafstörungen von 57 % der Patienten berichtet (23). Auch eine europäische Studie mit 1.014 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD berichtet Anteile von 53 % der Patienten mit Angstzuständen, 76 % mit Depression und 62 % mit Schlafstörungen (24). Insgesamt hatten erwachsene Patienten mit AD ein 17 % höheres Risiko für Angstzustände und ein 14 % höheres Risiko für Depression im Vergleich zu Patienten ohne AD, wobei das Risiko jeweils mit dem Schweregrad der AD zunahm (25). Bei ADHS lag das OR für Erwachsene mit AD 1,61-fach höher als für Erwachsene ohne AD (26).

Darüber hinaus sind auch andere chronische Komorbiditäten mit einer mittelschweren bis schweren AD assoziiert. So treten Bluthochdruck bei ca. 35 % der Erwachsenen mit AD gegenüber 29 % bei Erwachsenen ohne AD, Diabetes bei ca. 17 % vs. 9 % und kardiovaskuläre Erkrankungen bei 12 % vs. 4,5 % auf (26).

### **Klinische Symptomatik**

Die klinische Symptomatik der AD variiert in Abhängigkeit von Alter und Krankheitsphase. Die Symptome können sich akut, subakut und chronisch zeigen (3).

Das zentrale Erscheinungsbild der AD ist eine trockene und entzündliche Haut mit schuppigen und/ oder nässenden Ekzemen an unterschiedlichen Körperregionen. Die Leitsymptome dabei sind Juckreiz und damit verbundene Schmerzen durch die Entstehung von Läsionen. Insgesamt 78 % der Patienten mit AD berichten über Juckreiz und begleitende

Schmerzen (27). Insgesamt 54 % geben Juckreiz als das Symptom an, das sie am meisten belastet (26).

Über die direkten Symptome des Juckreizes hinaus hat dieser auch weiterführende Auswirkungen. Juckreiz kann tagsüber auftreten und sich in der Nacht verschlimmern, was zu Schlaflosigkeit und einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führt (2). In Schubphasen können Schlafstörungen in bis zu 86 % der Nächte auftreten (28–30).

Eine mittelschwere bis schwere AD ist durch das Zusammenspiel von Faktoren wie dem Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA), der Schwere und Dauer der rezidivierenden akuten Schübe, der Stärke des Juckreizes sowie bakteriellen oder viralen Entzündungen gekennzeichnet. Bei den Hautläsionen kommt es teilweise zu schwerer Lichenifikation. Die Patienten kratzen sich aufgrund des starken Juckreizes teilweise so lange, bis die Haut blutig wird.

Studien haben gezeigt, dass die Intensität des Hautschmerzes bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD hoch ist, und zwar insbesondere bei Patienten mit AD an den Fußsohlen, der Brust und den Handflächen. Dabei wurde von einem brennenden und stechenden Gefühl gesprochen. In einer Umfrage berichteten über 59 % der Befragten einen Hautschmerz in Verbindung mit Juckreiz (31). Das Kratzen aufgrund des Juckreizes scheint die Hauptursache für den Schmerz zu sein (32). Als verstärkende Faktoren des Schmerzes wurden Schweiß, Hitze, emotionaler Stress sowie warmes Wasser genannt (31).

### **Einfluss der atopischen Dermatitis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die AD ist eine Hauterkrankung, welche großen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, da sie Auswirkungen auf Arbeit, Schlaf und soziale Beziehungen haben kann. Psychologisches Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit können durch Stress und Ängste beeinträchtigt werden und zu körperlichen, sozialen und psychologischen Beeinträchtigungen bis hin zur Einschränkung der Lebensführung führen (4, 5, 7, 8, 33). So berichten 86 % der AD-Patienten, dass sie während einer Exazerbation mindestens eine Alltagsaktivität wie Schwimmen oder das Tragen von kurzer Kleidung vermeiden (34).

Aufgrund des Juckreizes, der sich in der Nacht verschlimmern kann, kommt es zu Schlafstörungen und einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (2). So treten Schlafstörungen bei ca. 33-87 % der Erwachsenen mit AD auf (35, 36). Bei Kindern mit AD treten Schlafstörungen aufgrund der Erkrankung in ca. 60 % der Fälle auf. In Schubphasen können Schlafstörungen in bis zu 86 % der Nächte auftreten (28–30). Schlafmangel durch nächtlich auftretenden Juckreiz bei AD kann eine erhöhte Anfälligkeit für Unfälle und Gesundheitsprobleme, einschließlich metabolischer, endokriner und immunologischer Störungen, wie Typ-2-Diabetes oder Bluthochdruck, verursachen (37–41).

### **Pathophysiologie**

Die Krankheitsentstehung und Manifestation der AD ist durch eine komplexe Interaktion verschiedener Einflussfaktoren charakterisiert: Neben pathophysiologischen Veränderungen in

der Haut spielen auch immunologische Vorgänge, genetische und umweltbedingte Faktoren eine Rolle (1, 2).

Die Haut bildet eine Barriere zwischen ‚äußerer‘ Umwelt und dem ‚inneren‘ Körper. Eine ihrer Hauptaufgaben ist somit, den Organismus vor schädlichen Einflüssen wie Reizstoffen, Allergenen und Mikroorganismen von außen zu beschützen (42). Sie schützt außerdem vor umfangreichem Wasserverlust (43). Diese Barriere gegen das Eindringen von Reizstoffen und Allergenen befindet sich im unteren Teil der äußeren Hautschicht, der sogenannten Hornzellschicht (*Stratum corneum*) (44). Bei Patienten mit AD ist diese Hautbarriere gestört. Umweltallergene aus Hausstaubmilben, Tierkot und Gräserpollen können so in die Haut eindringen und in prädispositionierten Patienten eine atopische Entzündung hervorrufen (43).

Es ist davon auszugehen, dass verschiedene Gene auf mehreren Chromosomen für die Veranlagung zur Entwicklung einer AD verantwortlich sind (3). Hierbei spielt vor allem die Filaggrin-*Loss-of-Function*-Mutation eine Rolle, da sich bei Patienten mit diesen Mutationen ein erhöhter transepidermaler Wasserverlust findet. Filaggrin-Mutationen sind oft assoziiert mit AD. Eine verminderte Produktion von Filaggrin aufgrund der Filaggrin-*Loss-of-Function*-Mutation führt zu einem verringerten natürlichen Feuchtigkeitsgehalt, der vermutlich für die reduzierte Hautfeuchtigkeit bei AD verantwortlich ist. Auch ist Filaggrin für die Reifung des *Stratum corneum* und damit für dessen optimale Barrierefunktion erforderlich.

Zusätzlich zur gestörten Barrierefunktion bei Patienten mit AD ist die Interaktion von verschiedenen Immunzellen, Zytokinen, die auf dem Januskinase (JAK)-Signalweg beruhen, und anderen Faktoren letztlich für die Entstehung des entzündlichen Phänotyps der AD verantwortlich (45).

JAKs sind intrazelluläre Enzyme, die Signale aus Zytokin- oder Wachstumsfaktor-Rezeptor-Interaktionen an der Zellmembran weiterleiten, um zelluläre Prozesse der Hämatopoese und der Immunzellfunktion zu steuern. JAKs binden an membranständige Zytokin-Rezeptoren. Die Signalübertragung innerhalb der Zelle erfolgt über den JAK-Signalüberträger und Transkriptionsaktivator (*Signal Transducer and Activator of Transcription*, STAT)-Signalweg, wodurch schließlich weitere proinflammatorische Zytokine exprimiert werden. Zytokine, die relevant für die Pathophysiologie der AD sind, sind z. B. Interleukin (IL)-4, IL-13, IL-22, IL-31 und thymisches stromales Lymphopoietin (TSLP).

Zudem kommt es durch die Barriestörung zu einer verstärkten Expression von TSLP, welches wahrscheinlich die Polarisierung von Typ-2-T-Helferzellen fördert (45). Es wird angenommen, dass die Signalübertragung zwischen Epithelzellen und Immunzellen über das TSLP die AD fördert. Epithelzellen kommunizieren direkt mit sensorischen Neuronen über TSLP, um den Juckreiz zu fördern. Es wurde der Calciumfreisetzungsaktivierte Calciumkanalprotein (*Calcium Release-Activated Calcium Channel Protein*, ORAI1/ *Nuclear Factor of Activated T-cells* (NFAT)-Calcium-Signalweg als wesentlicher Regulator der TSLP-Freisetzung aus Keratinozyten, den primären Epithelzellen der Haut, identifiziert. TSLP wirkt dann direkt auf bestimmte Kationenkanäle mit transientem Rezeptorpotential, Unterfamilie A, Mitglied 1

(*Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily A Member 1*, TRPA1)-positive sensorische Neuronen, um Juckreiz auszulösen (46).

Ein Ungleichgewicht der T-Zell-Subpopulationen und eine daraus resultierende vermehrte Produktion von Typ-2-Zytokinen wie IL-4, IL-5 und IL-13 resultiert in einem Barrieredefekt läsionaler Haut. Eine erfolgreiche Inhibierung des IL-4- und IL-13-Signalwegs führt zur Besserung der AD sowohl auf klinischer als auch auf molekularer Ebene (47).

JAK-Inhibitoren modulieren unter anderem IL-4 und IL-13, zwei Schlüsselzytokine in der Pathogenese der AD. Daher stellen JAK-Inhibitoren, insbesondere JAK1-Inhibitoren, einen neuen Wirkmechanismus bei der AD-Therapie dar.

### ***Umweltfaktoren***

Umweltfaktoren wie Stress, bakterielle oder virale Infektionen, Nahrungsmittelallergien, allergische Sensibilisierung durch Allergenpenetration aufgrund von Defekten der Hautbarriere sowie hygienische Faktoren können die Symptome der AD verschlimmern (2, 48).

### ***Hautmikrobiom***

Bei der AD kommt es zu einer Veränderung der Zusammensetzung des Hautmikrobioms aufgrund von genetischen Mutationen, welche zu einem Filaggrin-Mangel führen. Durch die gestörte Hautbarriere überwächst insbesondere das fakultativ pathogene *Staphylococcus aureus* andere Bakterien, wodurch die bakterielle Vielfalt vermindert wird (48).

### ***Genetische Faktoren***

Seit Langem sind genetische Faktoren als Grundlage für die Entstehung der AD bekannt. Eine familiäre Vorbelastung der Erkrankung gilt als Risikofaktor für die Krankheitsentstehung. Fast 70 % der AD-Patienten haben eine atopische Erkrankung in der Familienhistorie. Die Entstehung einer AD ist mit einer Vielzahl genetischer Dispositionen assoziiert, weshalb sie eine sehr heterogene Krankheit darstellt (33, 48). In Studien zur genetischen Assoziation konnten 46 Gene identifiziert werden, die mindestens eine positive Assoziation mit der Entstehung einer AD aufwiesen. Das Gen, das für Filaggrin kodiert, zeigte hierbei die stärkste Assoziation (49).

## **Diagnose und Schweregradeinteilung**

### ***Diagnose***

Die Diagnose der AD erfolgt klinisch auf Basis von historischen Merkmalen, Morphologie und Verteilung der Hautläsionen und den damit verbundenen klinischen Zeichen (33).

Darüber hinaus sollen auch psychosomatische und ernährungsbedingte Faktoren und sonstige umweltbedingte Auslöser abgefragt werden. Einer der frühesten und meistanerkannten Ansätze für diagnostische Kriterien stammt aus dem Jahr 1980 von Hanifin und Rajka mit 4 Hauptkriterien und 23 Nebenkriterien (33). Aufgrund der Vielzahl der Kriterien und der vergleichsweise niedrigen diagnostischen Spezifität wurde der Kriterienkatalog von der *American Academy of Dermatology* angepasst (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Diagnosekriterien der AD

Hauptmerkmale	Wichtige Nebenmerkmale	Assoziierte Merkmale
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Juckreiz</li> <li>• Ekzeme (akut, subakut, chronisch)</li> <li>• Altersabhängige Morphologie und Verteilung der Ekzeme</li> <li>• Chronischer oder chronisch-rezidivierender Verlauf</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühe Krankheitsmanifestation</li> <li>• Atopie</li> <li>• Immunglobulin E Überaktivität</li> <li>• Eigene oder familiäre Krankheitsvorgeschichte</li> <li>• Trockene Haut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atypische Gefäßreaktionen (Gesichtsblässe, weißer Dermographismus)</li> <li>• Vermehrte Hand- und Fußlinienzeichnung, Verhornungsstörung, Veränderungen der Haut um Auge, Mund oder Ohren</li> <li>• Perifollikuläre Akzentuierung, flächenhafte, lederartige Veränderung der Haut, prurigoartige Läsionen</li> <li>• Andere</li> </ul>
Quelle: modifiziert nach (33)		

In der vorliegenden Studie JADE DARE wurde die Diagnose gemäß dem Kriterienkatalog nach Hanifin und Rajka durchgeführt. Im Versorgungsalltag wird zur Diagnose auch die sogenannte atopische Hautdiathese mit Hilfe des Erlanger Atopie Score (EAS) eingesetzt (50). Der EAS besteht aus 23 Items, welche anamnestische sowie klinische Charakteristika der Atopie erfassen und mit einem Punktwert von 0 bis 3 bewerten.

### **Schweregradeinteilung**

Grundsätzlich lässt sich zwischen einer leichten, mittelschweren und schweren Form der AD unterscheiden. Anhand von sogenannten objektiven Hautscores werden Ausdehnung und Schweregrad der Läsionen dokumentiert. Dabei entspricht eine größere Punktzahl bei allen Hautscores einer stärker ausgeprägten Form der AD (3).

Validierte objektive Haut-Scores zur Schweregradeinteilung der AD im Rahmen der Kriterien für eine Systemtherapie sind der *Physician Global Assessment* (PGA), *Eczema Area and Severity Index* (EASI), *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Objective Scoring Atopic Dermatitis* (oSCORAD) und die betroffene BSA.

Die Hautscores werden in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben, daher erfolgt an dieser Stelle lediglich eine kurze Zusammenfassung.

Der PGA ist eine 5-Punkte-Skala mit Werten von 0 bis 4 zur Beurteilung der Krankheitsschwere, wobei 4 den höchsten Schweregrad darstellt.

Der EASI ist ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades der AD durch den Arzt. Bewertet werden die Symptome Erythem, Ödem/ Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (stark) - jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine. Der EASI-Score kann Werte zwischen 0 (keine Anzeichen von AD) und 72 annehmen.

Der SCORAD ist ein etabliertes Instrument zur Bestimmung des Schweregrades der Erkrankung. Aus den 3 Komponenten flächenhaftes Ausmaß der Hautveränderung, Intensität der Hautveränderung und Schlaflosigkeit und Juckreiz auf einer Schmerzskala (Visuelle Analogskala, VAS) von 0 bis 10 wird ein Gesamtscore mit Werten zwischen 0 und 103 berechnet (51). Daneben gibt es den modifizierten oSCORAD, welcher sich lediglich aus den beiden objektiven Kriterien Ausmaß und Intensität der Hautveränderung zusammensetzt, ohne die subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit zu betrachten.

Die BSA wird mithilfe der Du Bois Formel berechnet (52). Bei einer betroffenen BSA von > 10 %, die auf eine topische Behandlung nicht adäquat anspricht, ist eine Systemtherapie entsprechend der Checkliste Systemtherapie indiziert.

Subjektive Symptome zur allgemeinen Lebensqualität können anhand des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) erfasst werden. Pruritus kann anhand der VAS oder anhand der *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (NRS) und Schlafstörungen z. B. anhand der *Medical Outcomes Study* (MOS) *Sleep Scale* erhoben werden.

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheits-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Die Items betreffen 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Der DLQI-Gesamtscore nimmt Werte zwischen 0 und 30 Punkten an. (53)

Die *Peak Pruritus* NRS erfasst den Juckreiz, wobei ein Wert von 0 keinem Juckreiz und ein Wert von 10 dem schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entspricht. Eine Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte gilt als relevante Verbesserung (54).

Anhand des *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) wird die Häufigkeit des Auftretens 7 verschiedener Symptome innerhalb der vorangegangenen Woche erfasst (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut). Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 28 annehmen. Ein hoher Wert entspricht einer schweren Symptomatik.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die verschiedenen Leitlinien unterschiedliche Schwellenwerte heranziehen. Zur Bestimmung der Krankheitsschwere und Lebensqualität werden die oben aufgeführten Messinstrumente empfohlen (3).

### 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.*

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD weisen eine hohe Krankheitslast und Einschränkung ihrer Lebensqualität auf. Auch wenn in den letzten Jahren neue systemische Optionen für die kontinuierliche/ dauerhafte Therapie zugelassen wurden, besteht nach wie vor ein Bedarf an langfristig gut wirksamen und sicheren Therapien, welche dauerhaft bei Patienten mit anhaltenden, schweren Ekzemen gegeben werden können und die eine hohe Therapietreue aufgrund ihrer Wirksamkeit, Sicherheit und einfachen Handhabbarkeit aufweisen.

Neben den ausschließlich für den kurz- bzw. mittelfristigen Einsatz in akuten Schubphasen empfohlenen systemischen Kortikosteroiden und Ciclosporin sind in den letzten Jahren mehrere kontinuierlich/ dauerhaft anwendbare systemische Therapien zur Langzeittherapie zugelassen worden.

Mit Abrocitinib steht nun ein weiterer für die AD zugelassener JAK1-Inhibitor zur Verfügung, der sich aufgrund seiner Wirkweise durch einen schnellen Wirkeintritt, eine rasche und anhaltende Linderung des Juckreizes als Leitsymptom der AD, eine Verringerung der Anzahl an Exazerbationen und Verbesserung der Lebensqualität hinsichtlich Depression, Angst und Schlafstörungen bei insgesamt vorhersehbarem und beherrschbarem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auszeichnet. Darüber hinaus lässt sich Abrocitinib aufgrund seiner oralen Darreichungsform als Tablette einfach einnehmen.

### **Krankheitslast**

Die AD verursacht mit die größte Krankheitslast unter den Hautkrankheiten weltweit (55). Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD berichten neben dem Hauptsymptom des starken Juckreizes auch über Symptome wie Angst oder Depression sowie Herzerkrankungen und deutliche Einschränkungen der Lebensqualität (26). In einer Beobachtungsstudie von Silverberg et al. zur Krankheitslast von chronischen Erkrankungen wiesen AD-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung, bei denen der Krankheitsbeginn vor dem zweiten Lebensjahr lag, die zweithöchste Veränderung an qualitätsbereinigten Lebensjahren unter den erfassten chronischen Erkrankungen auf (26).

Symptome wie Läsionen können durch Stress oder Kratzen aufgrund von psychischem Stress ausgelöst werden, was die Dauer und Schwere der AD-Läsionen verstärkt (56). Der psychologische Einfluss der Erkrankung kann auch die Therapieadhärenz der Patienten reduzieren (56). Die Verbesserung der AD-Läsionen und damit der Behandlungserfolg werden davon beeinflusst, ob sich die Patienten an ihre verordnete Therapie halten oder nicht (57). Die Therapietreue hängt auch von der Einstellung der Patienten ab, z. B. von der Angst vor unerwünschten Nebenwirkungen (insbesondere der Angst vor Nebenwirkungen der systemischen Kortikosteroide), mangelndem Glauben an die Wirksamkeit der Behandlung, aber auch Vergesslichkeit (58). In Bezug auf die Therapie selbst kann die Therapietreue des Patienten aufgrund der Darreichungsform, der Häufigkeit der Anwendung oder Verabreichung, der Komplexität der Verabreichung oder einer langen Therapiedauer angesichts der chronischen Natur der Erkrankung reduziert sein (58).

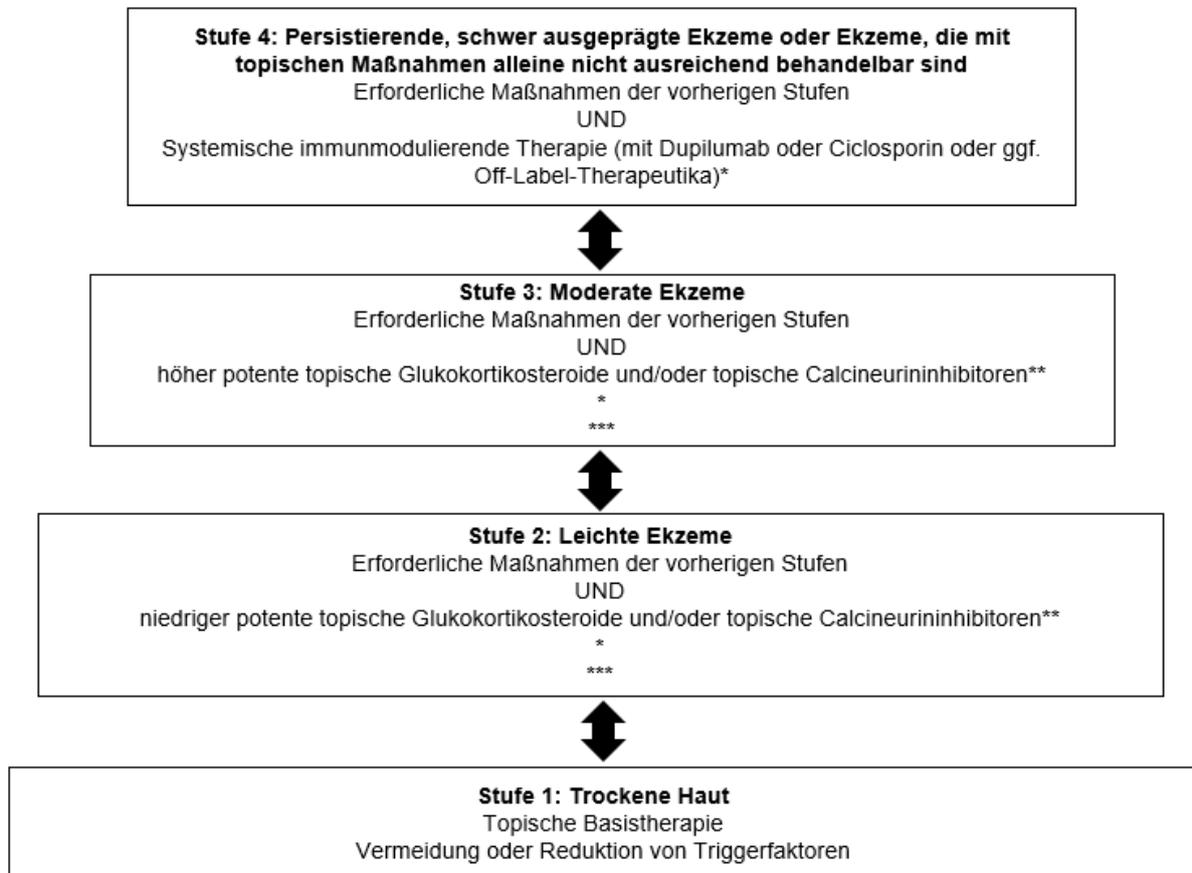
### **Aktuelle Therapien der atopischen Dermatitis**

Die AD ist eine chronisch-rezidivierende Erkrankung, die durch sich abwechselnde Phasen von akuten Krankheitsschüben und Phasen der Verbesserung der Symptomatik gekennzeichnet ist. Da eine Heilung der AD mit den vorhandenen Therapieoptionen aktuell nicht möglich ist, bestehen die Therapieziele vorrangig in einer Linderung der Symptomatik und einer Verbesserung der Lebensqualität.

In der deutschen S2k-Leitlinie Neurodermitis der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V. sind Empfehlungen zum Behandlungsschema der AD enthalten (3). Im August 2020 wurde eine Aktualisierung des Abschnitts Systemtherapie der Leitlinie vorgenommen, weshalb im Folgenden primär auf die aktualisierte Version eingegangen wird (59).

Die deutsche Leitlinie sieht bei der Therapie ein Stufenschema vor, das die Schwere der Symptome in vier Stufen einteilt (siehe Abbildung 3-2). Bei der individuellen Therapieentscheidung sind neben dem allgemeinen Schweregrad der Symptome auch mögliche Provokationsfaktoren (z. B. Nahrungsmittel, Textilien, Ultraviolett (UV)-Licht), Komorbiditäten und die aktuelle Phase im Krankheitsverlauf zu berücksichtigen. Die Therapiemaßnahmen der nächsthöheren Stufe sind dabei zusätzlich zu den Maßnahmen der niedrigeren Stufe anzuwenden.

Im Folgenden wird insbesondere auf die für das Anwendungsgebiet von Abrocitinib relevante Therapie der Stufe 4 eingegangen. Therapien, welche von der Leitlinie nicht empfohlen werden, werden nicht dargestellt.



\*Eine UV-Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert. Cave: keine Kombination mit Ciclosporin A und topischen Calcineurininhibitoren.

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

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

Abbildung 3-2: Stufentherapie der AD

Quelle: modifiziert nach (59)

AD: Atopische Dermatitis; UV: Ultraviolett; z. B.: Zum Beispiel

Bei trockener Haut (Stufe 1) wird eine topische Basistherapie in Form von Cremes und Salben zur Reduktion der trockenen Haut sowie zur Vermeidung/ Reduktion von Triggerfaktoren gegeben. Bei Patienten mit leichten bzw. moderaten Ekzemen (Stufe 2 bzw. 3) werden zusätzlich zur Basistherapie TCS (niedrig potente TCS der Klassen I und II bzw. höher potente TCS der Klassen III und IV) angewendet. Bei einer Unverträglichkeit oder Nichtwirksamkeit der TCS und an besonderen Lokalisationen wie dem Gesicht, intertriginösen Hautarealen oder dem Genitalbereich wird alternativ der Einsatz von TCI empfohlen. Sowohl die Therapie mit TCS wie auch mit TCI sollte zeitlich begrenzt oder als Intervalltherapie erfolgen. Als ergänzende, nicht-medikamentöse Therapie kann unterstützend eine Therapie mit UV-Licht (Schmalband-Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B (UVB)-Therapie (311 nm), Breitband-UVB-Therapie sowie Breitband- Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B (UVA)-Therapie) eingesetzt werden. Bei chronischen Läsionen, einem Nicht-Ansprechen auf TCS oder TCI oder

beim Vorliegen einer Superinfektion kann zusätzlich die Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen erwogen werden (3, 59).

### ***Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie***

Die Therapie von Patienten mit persistierenden, schwer ausgeprägten oder mit Topika nicht ausreichend behandelbaren Ekzemen (Stufe 4) umfasst erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen in Kombination mit systemischen Therapien. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Einsatz von systemischen Therapien mit anderen erforderlichen Maßnahmen niedrigerer Stufen bei Patienten mit einem Krankheitsbild der Stufe 4 direkt erfolgen kann und nicht der stufenweise nacheinander eskalierenden Vortherapie bedarf. Auch bei Patienten mit moderater AD, die mit topischen Medikamenten allein nicht ausreichend behandelbar ist, besteht die Indikation für eine Systemtherapie gemäß Stufe 4 (59). In der Aktualisierung der „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis der AWMF wurden die klinischen Eignungskriterien einer Systemtherapie präzisiert (siehe Tabelle 3-2) (59).

Die allgemeinen Voraussetzungen für den Einsatz einer Systemtherapie sind demnach ein Alter von  $\geq 18$  Jahren und eine klinisch gesicherte Diagnose der atopischen Dermatitis. Darüber hinaus müssen folgende klinische Eignungskriterien für eine systemische Therapie hinsichtlich der drei Kategorien relevanter objektiver Schweregrad, relevante subjektive Belastung und fehlendes Therapieansprechen erfüllt sein.

Bei der Feststellung des objektiven Schweregrads der Erkrankung muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- globaler Schweregrad (PGA, *physician global assessment*) von  $\geq 3$  auf einer 5-Punkte-Skala, *oder*
- *Eczema Area and Severity Index* (EASI)  $> 15$ , *oder*
- *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD)  $> 40$  / *Objective Scoring Atopic Dermatitis* (oSCORAD)  $> 20$ , *oder*
- Therapierefraktär befallene Körperoberfläche (BSA, *body surface area*)  $> 10$  %, *oder*
- Therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven/sichtbaren Arealen, *oder*
- Hohe Frequenz von Schüben ( $> 10$  Schübe pro Jahr) unter derzeitiger Therapie

Die subjektive Belastung des Patienten kann durch Messinstrumente der Lebensqualität oder des Juckreizes erfasst werden. Es muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)  $> 10$ , *oder*
- Pruritus  $> 6$  (*Visual Analogue Scale*, VAS oder *Numeric Rating Scale*, NRS von 0-10), *oder*
- Relevante Störung des Nachtschlafs wegen Pruritus/Ekzem,

Für das Vorliegen eines fehlenden Therapieansprechens muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Kein ausreichendes Ansprechen der Lokal- oder Phototherapie *oder*
- Keine Aussicht auf Erfolg mit allein lokalen Maßnahmen *oder*
- Patient hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten (Kontraindikation/kein Ansprechen/Wirkverlust/Nebenwirkung)

Tabelle 3-2: Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie

<b>Relevanter objektiver Schweregrad</b>	Liegt vor, wenn mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physician Global Assessment (PGA) <math>\geq 3</math> auf einer 5-teiligen Skala <i>oder</i></li> <li>• EASI <math>&gt; 15</math> <i>oder</i></li> <li>• SCORAD <math>&gt; 40</math>/ oSCORAD <math>&gt; 20</math> <i>oder</i></li> <li>• Therapierefraktär betroffene Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>, BSA) <math>&gt; 10\%</math> <i>oder</i></li> <li>• Therapierefraktäre Ekzeme in sensitiven/ sichtbaren Bereichen <i>oder</i></li> <li>• Hohe Frequenz von Schüben (<math>&gt; 10</math>/Jahr) unter derzeitiger Therapie</li> </ul>
<b>Relevante subjektive Belastung</b>	Liegt vor, wenn mindestens eines der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLQI <math>&gt; 10</math> <i>oder</i></li> <li>• Pruritus <math>&gt; 6</math> (auf VAS oder NRS von 0-10) <i>oder</i></li> <li>• Relevante Störung des Nachtschlafs wegen Pruritus/ Ekzem</li> </ul>
<b>Fehlendes Therapieansprechen</b>	Andere Maßnahmen als Systemtherapie sind nicht ausreichend, da mindestens eines der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein ausreichendes Ansprechen der Lokal- oder Phototherapie <i>oder</i></li> <li>• Keine Aussicht auf Erfolg mit allein lokalen Maßnahmen <i>oder</i></li> <li>• Patient hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontraindikation/ kein Ansprechen/ Wirkverlust/ Nebenwirkung</li> </ul> </li> </ul>
Quelle: (59) BSA: Körperoberfläche ( <i>Body Surface Area</i> ); DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; oSCORAD: <i>Objective Scoring Atopic Dermatitis</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; VAS: Visuelle Analogskala	

### Therapeutischer Bedarf

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, für die eine rein topische Therapie nicht mehr ausreichend ist, steht bisher nur eine begrenzte Auswahl an systemischen Therapien zur Verfügung. Bei der Behandlung dieser Patienten muss unterschieden werden zwischen der kurzfristigen Therapie während akuter Schubphasen und der dauerhaften/ kontinuierlichen Systemtherapie. Für die akute bzw. Intervalltherapie sind systemische Kortikosteroide und Ciclosporin verfügbar, welche jedoch nur zur kurz- und mittelfristigen Therapie zugelassen sind. Als dauerhafte/ kontinuierliche systemische Therapien sind bislang die Präparate Dupilumab (für Patienten ab 6 Jahren), Baricitinib (für Patienten ab 18 Jahren), Upadacitinib (für Patienten ab 12 Jahren) und Tralokinumab (für Patienten ab 18 Jahren) zugelassen, wobei Upadacitinib und Tralokinumab noch keinen Eingang in die aktuellen Leitlinienempfehlungen gefunden haben.

Im Folgenden wird auf die aktuellen Therapieoptionen und den sich daraus ergebenden therapeutischen Bedarf näher eingegangen.

Für die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden zur kurz- bzw. längerfristigen dauerhaften bzw. intermittierenden Therapie existiert lediglich Evidenz aus einer kontrollierten klinischen Studie, in der systemisches Prednisolon eine niedrigere Wirksamkeit gegenüber Ciclosporin gezeigt hat (56). Aufgrund ihrer anti-inflammatorischen Wirkungen und der Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag wird den systemischen Kortikosteroiden eine deutliche Wirksamkeit bei der Kurzzeittherapie zur Unterbrechung von akuten Schüben bestätigt, obwohl nach dem Absetzen ein hohes Risiko für einen erneuten, akuten Schub besteht. Aufgrund des ungünstigen Wirksamkeits-Risiko-Verhältnisses spricht die Leitlinie keine Empfehlung für eine Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden aus (59). Bei einer langfristigen Anwendung kann es lokal insbesondere zu einer Atrophie der Haut, Akne, Dehnungsstreifen, Hypertrichose und Teleangiektasien oder zu systemischen Nebenwirkungen, wie hormonellen Veränderungen (Unterdrückung der Nebennierenfunktion), höheren Blutzucker- und Blutdruckwerten sowie zu Veränderungen der Knochendichte, kommen (33).

Der Einsatz von Ciclosporin kann laut Leitlinie zur kurz- bis mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren AD erfolgen, wobei das Verhältnis von zu erwartendem Nutzen gegenüber den Risiken individuell zu prüfen ist. Die Anwendung als Langzeittherapie wird aufgrund der Vielzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen nicht empfohlen. Auch wenn eine Langzeittherapie mit Ciclosporin bei Patienten mit hoher Rezidivneigung auf Basis der patientenindividuellen, niedrigsten noch wirksamen Dosis erfolgen kann, ist diese Dosisreduktion mit einer unsicheren Wirksamkeit verbunden und wird nicht empfohlen. Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten empfohlen. Die primären Nebenwirkungen von Ciclosporin umfassen Nierenfunktionsstörung, Tremor, Hirsutismus, Hypertonie, Diarrhoe, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen. Während der Anwendung von Ciclosporin sind daher engmaschige Kontrollen der Blutdruckwerte und Nierenfunktionsparameter erforderlich (59, 60). Eine retrospektive Kohortenstudie zur Dauer der Einnahme von Ciclosporin bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD ergab, dass nach einem Jahr lediglich noch 34 % der Patienten unter Ciclosporin-Therapie waren. Gründe für einen Therapieabbruch waren in 51 % der Fälle eine unzureichende Wirksamkeit und/ oder Nebenwirkungen (61).

Seit 2017 ist Dupilumab als erster monoklonaler Antikörper für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugelassen. Dupilumab wird als zweiwöchige, subkutane Injektion verabreicht. Klinische Studien haben gezeigt, dass nach 16 bzw. 52 Wochen ein Teil der Patienten unter Dupilumab kein klinisch relevantes Ansprechen erreicht hatten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Dupilumab gehören Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, Arthralgie, oraler Herpes und Eosinophilie (62).

Baricitinib ist seit 2020 für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugelassen und wird oral als Tablette eingenommen. Unter Baricitinib sind Laborkontrollen hinsichtlich Lipidparameter, Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl, Hämoglobin (Hb) und Lebertransaminasen

durchzuführen. Die Anwendung von Baricitinib geht mit einem erhöhten Risiko für Infektionen, wie z. B. Infektionen der oberen Atemwege, einher (63).

Tralokinumab ist seit 2021 für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugelassen und wird als subkutane Injektion einmal alle zwei Wochen gegeben. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Tralokinumab zählen Infektionen der oberen Atemwege, Konjunktivitis sowie allergische Konjunktivitis (64).

Upadacitinib ist seit 2021 ebenfalls für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugelassen und wird oral als Tablette eingenommen. Unter Upadacitinib sind Laborkontrollen hinsichtlich Lipidparameter, Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl, Hämoglobin (Hb) und Lebertransaminasen durchzuführen. Die Anwendung von Upadacitinib geht mit einem erhöhten Risiko für Infektionen, wie z. B. Infektionen der oberen Atemwege, einher (65).

Neben den aufgeführten zugelassenen systemischen Therapien kann gemäß S2k-Leitlinie auch der *Off-Label*-Einsatz von Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat oder Alitretinoin (bei Vorliegen eines atopischen Handekzems) erwogen werden.

Es besteht demnach weiterhin der Bedarf an gut wirksamen und sicheren, dauerhaft anwendbaren, systemischen Therapien zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD, welche für den Patienten einfach anzuwenden sind.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis durch Abrocitinib**

Abrocitinib ist eine neu zugelassene, orale Behandlungsoption zur dauerhaften/kontinuierlichen systemischen Therapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD mit unzureichendem Ansprechen auf die topische Therapie oder fehlender Eignung für solche Therapien.

Für Abrocitinib liegen Ergebnisse aus einem umfangreichen klinischen Studienprogramm zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Mit der Studie JADE DARE mit erwachsenen Patienten mit AD liegt das erste Mal eine direkt vergleichende Studie zu dauerhaften/ kontinuierlichen systemischen Therapien in Form von Abrocitinib gegenüber Dupilumab vor, in der Abrocitinib eine gute Wirksamkeit und ein mit Dupilumab vergleichbares Sicherheitsprofil zeigt. Unter Abrocitinib konnte eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht werden. Dieser besteht vor allem in einer Reduzierung des Schweregrades der AD und der damit einhergehenden spürbaren Linderung der Erkrankung im Sinne der patientenberichteten Symptomatik. Abrocitinib zeigt darüber hinaus ein mit Dupilumab vergleichbares Sicherheitsprofil hinsichtlich schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (UE).

Neben den aufgeführten klinischen Vorteilen weist Abrocitinib folgende Vorteile auf:

- **Zweiter JAK1-Inhibitor:** Abrocitinib ist der zweite zugelassene, spezifische JAK1-Inhibitor. JAK1-Inhibitoren modulieren bestimmte Schlüsselzytokine in der Pathogenese der AD, welche an der Entstehung von Juckreiz – einem Leitsymptom der AD –, Entzündungen und einer gestörten Hautbarriere beteiligt sind (66, 67). Klinische Studien bestätigen die Wirksamkeit des JAK1-Inhibitors hinsichtlich einer raschen und anhaltenden Linderung des Juckreizes bereits nach der ersten Dosis, einer Verbesserung des Ausmaßes und der Schwere von Läsionen, einer Verbesserung des Hautbildes und einer Verringerung der geschädigten BSA (68–71).
- **Patientenpräferenz für orale Administration:** Studien zur Patientenpräferenz haben gezeigt, dass eine einfache Anwendbarkeit eines der wichtigsten Kriterien von Patienten bei der Therapieentscheidung ist. Patienten mit Autoimmunerkrankungen, darunter auch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, bevorzugen eine tägliche orale Einnahme gegenüber einer zweiwöchigen subkutanen Injektion (72, 73). Abrocitinib ist eine dauerhafte/ kontinuierliche systemische Therapie, welche oral verabreicht wird und erfüllt damit den Wunsch von Patienten nach einer einfachen Anwendbarkeit der Therapie.

Mit Abrocitinib liegt somit nun eine Therapieoption für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systematische Therapie in Betracht kommen, vor, welche sich durch einen schnellen Wirkeintritt, einer hohen Ansprechrate, der Verminderung des Juckreizes sowie einer Reduzierung des Schweregrades der AD bei gleichzeitig vorhersehbarem und beherrschbarem Sicherheitsprofil und der einfachen oralen Administration auszeichnet.

### 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.*

Zur Identifikation von Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der AD in Deutschland wurden eine orientierende Literaturrecherche und eine ergänzende Handrecherche durchgeführt. Dabei wurden folgende Quellen identifiziert:

- Neurodermitis Report der Techniker Krankenkasse (TK) (74)

- Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland aus den Jahren 2008 bis 2011 (75)

Als Abgleich wurden auch Angaben aus Routinedatenanalysen der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) gegenübergestellt:

- GKV-Routinedatenanalyse aus dem Dossier zu Baricitinib von 2020 für Erwachsene mit AD (76)
- GKV-Routinedatenanalyse aus dem Dossier zu Dupilumab von 2019 für Erwachsene mit AD (77)
- GKV-Routinedatenanalyse der BARMER Ersatzkasse von 2018 für die Gesamtbevölkerung (78)

### **Prävalenz der atopischen Dermatitis**

In einer retrospektiven, längsschnittlichen Analyse von Versicherten der TK wurden Versicherte mit der Diagnose AD anhand der *International Classification of Diseases (ICD)-10*-Diagnosen L20.0, L20.8 und L20.9 in den Jahren 2016-2019 identifiziert. Die 12-Monatsprävalenz lag demnach im Jahr 2016 bei ca. 4,3 % und im Jahr 2019 bei 4,2 % der TK-Versicherten, was einer gleichbleibenden Prävalenz entspricht (74).

Eine GKV-Routinedatenanalyse der BARMER Ersatzkasse von 2018 für die Gesamtbevölkerung ergab eine Prävalenz von 4,6 % (78).

### ***Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz der atopischen Dermatitis***

Die Prävalenz der AD sinkt mit zunehmendem Alter. Bei Kindern und Jugendlichen ist sie mit Werten von ca. 8,4 % bei Versicherten unter 20 Jahren im Jahr 2019 am höchsten und liegt bei Versicherten ab 20 Jahren mit 3,3 % deutlich darunter (siehe Abbildung 3-3) (74). Eine Aufteilung der Altersklassen nach 5-Jahresschritten zeigt, dass sich die Prävalenz der 15- bis unter 20-Jährigen mit 5,5 % von 9,4 % bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren fast halbiert und bis in das hohe Lebensalter auf unter 3 % kontinuierlich absinkt (siehe Abbildung 3-4).

Frauen sind insgesamt häufiger von AD betroffen als Männer. In der TK-Analyse lag die Prävalenz im Jahr 2019 bei Frauen bei 4,7 % gegenüber 3,6 % bei Männern (siehe Abbildung 3-3). Dabei steigt der Unterschied in der Prävalenz zwischen den Geschlechtern mit zunehmendem Alter. Während bei den unter 20-Jährigen die Prävalenzen mit 8,5 % bei Mädchen gegenüber 8,3 % bei Jungen annähernd gleich hoch sind, betragen die Prävalenzen bei den Versicherten ab 20 Jahren ca. 4 % bei Frauen und 2,5 % bei Männern. Somit sinkt die Prävalenz einer AD bei Männern stärker als bei Frauen (74).

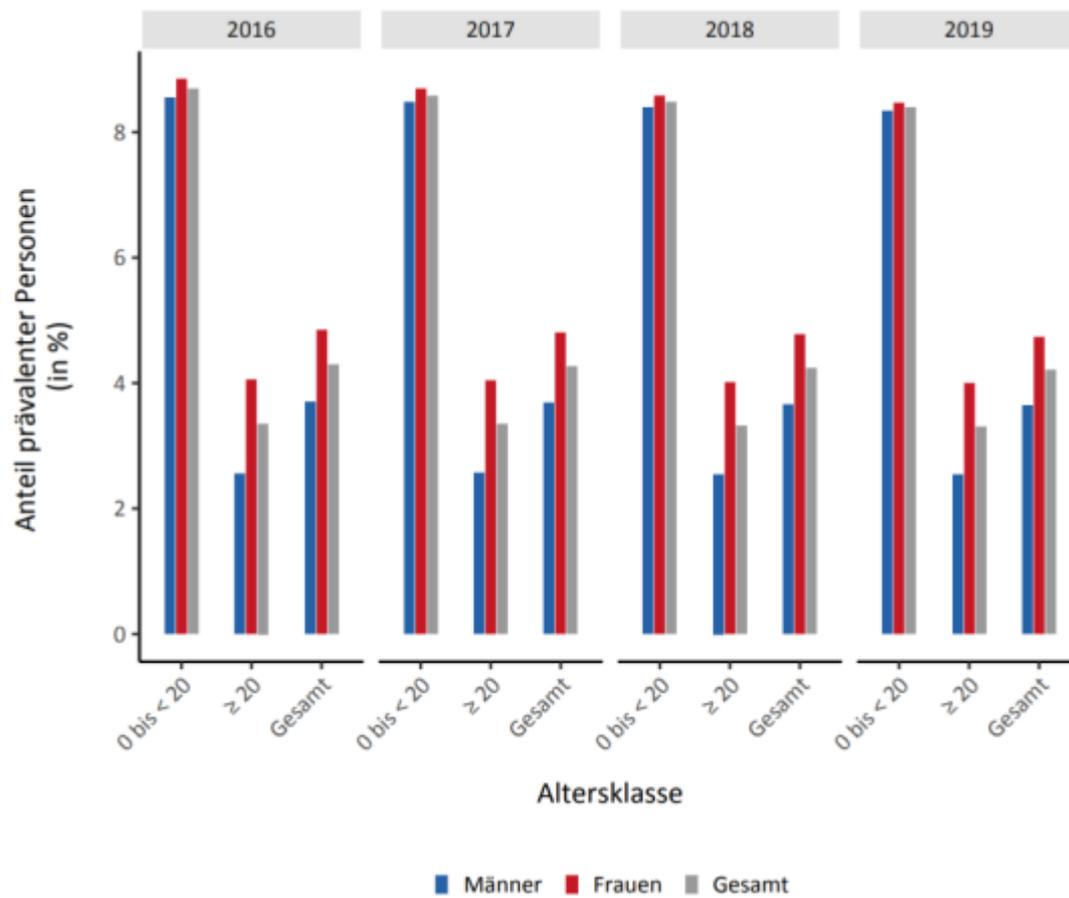


Abbildung 3-3: Prävalenz der AD nach Geschlecht und Altersklasse in Prozent in den Jahren 2016-2019

Quelle: (74)

AD: Atopische Dermatitis

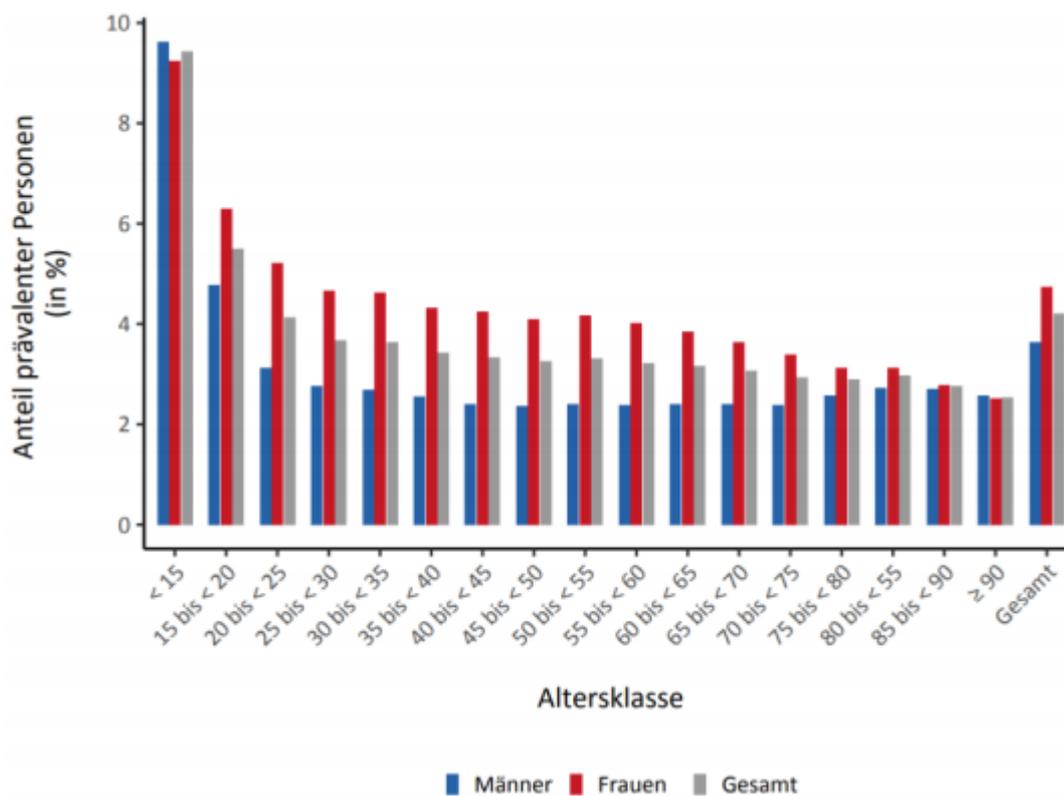


Abbildung 3-4: Prävalenz der AD nach Geschlecht und 5-Jahresaltersklassen in Prozent im Jahr 2019

Quelle: (74)

AD: Atopische Dermatitis

Demgegenüber sind die Angaben aus den GKV-Routinedatenanalysen sowohl für Jugendliche wie auch für Erwachsene niedriger. Für Erwachsene wird in der Lilly-GKV-Routinedatenanalyse aus dem Dossier zu Baricitinib eine Prävalenz von 2,19 % und eine Inzidenz von 0,25 % für das Jahr 2018, in der Sanofi-GKV-Routinedatenanalyse aus dem Dossier zu Dupilumab eine Prävalenz zwischen 1,81-1,9 % und eine Inzidenz von 0,283 % für das Jahr 2015 angegeben (76, 77).

*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.*

Auf Basis der dargestellten gleichbleibenden Prävalenz der AD aus den letzten Jahren kann angenommen werden, dass die Prävalenz- und Inzidenzentwicklung in den nächsten 5 Jahren konstant bleibt (74). Für die 5-Jahresprognose werden daher konstante Raten der Inzidenz und Prävalenz herangezogen. Für die Prognose der Bevölkerungsentwicklung in Deutschland wurden die Szenarien G1, L1, W1 als Minimum und G3, L3, W3 als Maximum der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung herangezogen (79). Die Werte aus Minimum

und Maximum pro Jahr wurden dann mit den Prävalenz- bzw. Inzidenzraten der Erwachsenen multipliziert.

In Tabelle 3-3 sind die Ergebnisse der 5-Jahresprognose bis zum Jahr 2026 für Erwachsene dargestellt. Für die Prävalenzraten werden die Angaben aus dem aktuellen TK-Bericht mit 3,3 % für Erwachsene herangezogen. Für die Inzidenzraten werden die Angaben aus den GKV-Routinedatenanalysen aus dem Dossier zu Baricitinib von 2020 für Erwachsene mit AD herangezogen, da es in der Literatur keine Angaben zur Inzidenz der AD gibt. Für Erwachsene wird somit mit einer Inzidenz von 0,25 % gerechnet (76).

Tabelle 3-3: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für Inzidenz und Prävalenz der AD bei Erwachsenen ab 18 Jahren in Deutschland

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Bevölkerung ab 18 Jahren, in Millionen <sup>a</sup>	69,4	69,7	69,7-69,8	69,7-69,8	69,6-69,8	69,5-69,9	69,4-69,9
12-Monatsprävalenz <sup>b</sup>	2.290.200	2.299.407- 2.299.440	2.299.671- 2.301.750	2.298.615- 2.303.301	2.206.404- 2.304.258	2.293.764- 2.305.578	2.390.332- 2.306.964
Inzidenz <sup>c</sup>	173.500	174.198- 174.200	174.218- 174.375	174.138- 174.493	173.970- 174.565	173.770- 174.665	173.510- 174.770
<p>a: Prognose der Bevölkerungsentwicklung Deutschlands in den Altersgruppen 18 bis 100 Jahre unter Zugrundelegung des Minimum (G1, L1, W1) und Maximum (G3, L3, W3) der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung durch das Statistische Bundesamt (79)</p> <p>b: Annahme einer konstanten Prävalenz von 3,3 % im Jahr 2019 (74)</p> <p>c: Annahme einer konstanten Inzidenz von 0,25 % im Jahr 2019 (76)</p>							

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Abrocitinib	ca. 59.100-60.700	52.000
ca.: Circa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 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.*

Im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegen Beschlüsse des G-BA zur Größe der GKV-Zielpopulation vor, welche für das vorliegende Dossier herangezogen werden.

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, hat der G-BA in seinen Beschlüssen zu Baricitinib vom 06.05.2021 und Tralokinumab vom 06.01.2022 die Größe der GKV-Zielpopulation auf ca. 52.000 Patienten festgelegt (80, 81). Grundlage war der G-BA-Beschluss aus dem Jahr 2018 zum Dupilumab-Verfahren bei AD, in dem der G-BA am 17.05.2018 erstmalig die Zielpopulation für erwachsene Patienten auf ca. 52.000 GKV-Patienten beziffert hat (82). Der G-BA ist dabei der Berechnung zur GKV-Zielpopulation von Sanofi gefolgt, welcher in seinem Dossier eine longitudinale Auswertung von GKV-Routinedaten vorgelegt hatte (77).

Pfizer sieht die Größenordnung der GKV-Zielpopulation aus den vorherigen Verfahren und G-BA-Beschlüssen zur AD als plausibel an.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	gering	52.000
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen mit Abrocitinib besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Zielpopulation von 52.000 GKV-Patienten.

### 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 Darstellung der Krankheitsbeschreibung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) wurden Publikationen und Leitlinien zu Fragestellungen der Diagnostik, des Verlaufs und der Therapie der AD aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed und einer Freihandrecherche sowie vorherige Nutzenbewertungsverfahren in dieser Indikation herangezogen.
- Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz (Abschnitt 3.2.3) wurden Literaturangaben und Angaben aus bisherigen Dossiers in der Indikation herangezogen.
- Zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden die bisherigen G-BA-Beschlüsse zu Dupilumab, Baricitinib und Tralokinumab bei AD herangezogen. Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Statistischen Bundesamtes sowie des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

### **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. Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. ISRN Allergy 2014; 2014:354250. doi: 10.1155/2014/354250.
2. Bieber T. Atopic dermatitis. Ann Dermatol 2010; 22(2):125–37. doi: 10.5021/ad.2010.22.2.125.
3. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T et al. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14(1):e1-75. doi: 10.1111/ddg.12884.
4. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. Int J Clin Pract 2006; 60(8):984–92. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x.
5. Noh H-M, Cho JJ, Park YS, Kim J-H. The relationship between suicidal behaviors and atopic dermatitis in Korean adolescents. J Health Psychol 2016; 21(10):2183–94. doi: 10.1177/1359105315572453.

6. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 2: Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(1):116–32. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
7. Lifschitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 Suppl 1:34–40. doi: 10.1159/000370226.
8. Halvorsen JA, Lien L, Dalgard F, Bjertness E, Stern RS. Suicidal ideation, mental health problems, and social function in adolescents with eczema: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2014; 134(7):1847–54. doi: 10.1038/jid.2014.70.
9. Darlenski R, Kazandjieva J, Hristakieva E, Fluhr JW. Atopic dermatitis as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32(3):409–13. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.007.
10. Egeberg A, Andersen YMF, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy* 2017; 72(5):783–91. doi: 10.1111/all.13085.
11. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J Clin Med* 2015; 4(5):884–917. doi: 10.3390/jcm4050884.
12. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35(1):161–83. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.008.
13. Dibenedetti D, Baranowski E, Zelt S, Reynolds M, Sherrill B. Assessing United States Patient and Dermatologist Experiences with Severe Chronic Hand Eczema. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8(11):19–27.
14. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet* 2016; 387(10023):1109–22. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
15. Andersen L, Nyeland ME, Nyberg F. Increasing severity of atopic dermatitis is associated with a negative impact on work productivity among adults with atopic dermatitis in France, Germany, the U.K. and the U.S.A. *Br J Dermatol* 2020; 182(4):1007–16. doi: 10.1111/bjd.18296.
16. Fowler JF, Ghosh A, Sung J, Emani S, Chang J, Den E et al. Impact of chronic hand dermatitis on quality of life, work productivity, activity impairment, and medical costs. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3):448–57. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1053.
17. Lebwohl MG, Del Rosso JQ, Abramovits W, Berman B, Cohen DE, Guttman E et al. Pathways to managing atopic dermatitis: consensus from the experts. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6(7 Suppl):S2-S18.
18. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care* 2017; 23(8 Suppl):S115-S123.
19. Laird M, Lo Sicco K. Defining and Measuring the Scope of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1027:93–104. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0\_9.

20. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)* 2019; 29(2):20501. doi: 10.11613/BM.2019.020501.
21. Xie Q-W, Dai X, Tang X, Chan CHY, Chan CLW. Risk of Mental Disorders in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol* 2019; 10:1773. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01773.
22. Hou A, Silverberg JI. Predictors and age-dependent pattern of psychologic problems in childhood atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2021; 38(3):606–12. doi: 10.1111/pde.14588.
23. Kwatra SG, Gruben D, Fung S, DiBonaventura M. Psychosocial Comorbidities and Health Status Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A 2017 US National Health and Wellness Survey Analysis. *Adv Ther* 2021; 38(3):1627–37. doi: 10.1007/s12325-021-01630-z.
24. Girolomoni G, Luger T, Nosbaum A, Gruben D, Romero W, Llamado LJ et al. The Economic and Psychosocial Comorbidity Burden Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Europe: Analysis of a Cross-Sectional Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11(1):117–30. doi: 10.1007/s13555-020-00459-8.
25. Schonmann Y, Mansfield KE, Hayes JF, Abuabara K, Roberts A, Smeeth L et al. Atopic Eczema in Adulthood and Risk of Depression and Anxiety: A Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(1):248-257.e16. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.030.
26. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121(3):340–7. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.006.
27. Maarouf M, Kromenacker B, Capozza KL, Kempton D, Hendricks A, Tran K et al. Pain and Itch Are Dual Burdens in Atopic Dermatitis. *Dermatitis* 2018; 29(5):278–81. doi: 10.1097/DER.0000000000000406.
28. Fishbein AB, Vitaterna O, Haugh IM, Bavishi AA, Zee PC, Turek FW et al. Nocturnal eczema: Review of sleep and circadian rhythms in children with atopic dermatitis and future research directions. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(5):1170–7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.028.
29. Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(8):745–50. doi: 10.1001/archpedi.159.8.745.
30. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. *Sleep Med Rev* 2010; 14(6):359–69. doi: 10.1016/j.smr.2010.01.004.
31. Thyssen JP, Halling-Sønderby A-S, Wu JJ, Egeberg A. Pain severity and use of analgesic medication in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2020; 182(6):1430–6. doi: 10.1111/bjd.18557.

32. Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel KR, Singam V, Patel N et al. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119(6):548-552.e3. doi: 10.1016/j.anai.2017.09.076.
33. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 1: Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(2):338–51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
34. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(1):226–32. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.031.
35. Sánchez-Pérez J, Daudén-Tello E, 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. doi: 10.1016/j.ad.2012.03.008.
36. Yu SH, Attarian H, Zee P, Silverberg JI. Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis. *Dermatitis* 2016; 27(2):50–8. doi: 10.1097/DER.000000000000161.
37. Jeon C, Di Yan, Nakamura M, Sekhon S, Bhutani T, Berger T et al. Frequency and Management of Sleep Disturbance in Adults with Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017; 7(3):349–64. doi: 10.1007/s13555-017-0192-3.
38. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Grégoire J-P, Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep* 2009; 32(1):55–64.
39. Knutson KL, van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129:287–304. doi: 10.1196/annals.1417.033.
40. Spiegel K, Leproult R, van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet* 1999; 354(9188):1435–9. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8.
41. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension* 1996; 27(6):1318–24. doi: 10.1161/01.hyp.27.6.1318.
42. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010; 65(7):805–21. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.01995.x.
43. Proksch E, Fölster-Holst R, Bräutigam M, Sepehrmanesh M, Pfeiffer S, Jensen J-M. Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(10):899–910. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07157.x.
44. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129(8):1892–908. doi: 10.1038/jid.2009.133.
45. Guttman-Yassky E, Nogales KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5):1110–8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.053.

46. Wilson SR, Thé L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell* 2013; 155(2):285–95. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.057.
47. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375(24):2335–48. doi: 10.1056/NEJMoa1610020.
48. Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T. The Multi-Modal Immune Pathogenesis of Atopic Eczema. *Trends Immunol* 2015; 36(12):788–801. doi: 10.1016/j.it.2015.10.006.
49. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(1):16-29.e1-11; quiz 30-1. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.008.
50. Diepgen TL, Sauerbrei W, Fartasch M. Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness. *Journal of Clinical Epidemiology* 1996; 49(9):1031–8. doi: 10.1016/0895-4356(96)00119-9.
51. Rehal B, Armstrong AW, Armstrong A. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0017520.
52. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989; 5(5):303-11; discussion 312-3.
53. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(3):210–6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
54. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2019; 181(4):761–9. doi: 10.1111/bjd.17744.
55. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM et al. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013. *JAMA Dermatol* 2017; 153(5):406–12. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5538.
56. 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. doi: 10.1111/jdv.14891.
57. Patel N, Feldman SR/ in. Chapter 12: Adherence in Atopic Dermatitis. S. 139–159, in: Fortson E.A. (Hrsg.), *Management of Atopic Dermatitis*. Springer. 2017. ( Bd. 1027).
58. Eicher L, Knop M, Aszodi N, Senner S, French LE, Wollenberg A. A systematic review of factors influencing treatment adherence in chronic inflammatory skin disease -

- strategies for optimizing treatment outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(12):2253–63. doi: 10.1111/jdv.15913.
59. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T et al. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19(1):151–69. doi: 10.1111/ddg.14371\_g.
60. Mylan Healthcare GmbH (Mylan). Fachinformation Ciclosporin dura Weichkapseln. Stand: September 2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022690>. [Zugriff am: 04.05.2021].
61. van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JMPA, Christoffers WA, Kievit W, Jong EMGJ de et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015; 172(6):1621–7. doi: 10.1111/bjd.13730.
62. Sanofi Genzyme. Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigen. Stand: November 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021745>. [Zugriff am: 03.01.2022].
63. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Olumiant 2 mg/4 mg Filmtabletten. Stand: November 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021493>. [Zugriff am: 10.01.2022].
64. LEO Pharma A/S. Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juni 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023421>. [Zugriff am: 12.01.2022].
65. AbbVie Deutschland GmbH Co. KG. RINVOQ® 15 mg Retardtabletten. RINVOQ® 15 mg Retardtabletten. Stand: Dezember 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022727>. [Zugriff am: 12.01.2022].
66. He H, Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20(2):181–92. doi: 10.1007/s40257-018-0413-2.
67. Nguyen HL, Anderson KR, Tollefson MM. New and Emerging Therapies for Pediatric Atopic Dermatitis. *Paediatr Drugs* 2019; 21(4):239–60. doi: 10.1007/s40272-019-00342-w.
68. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2019; 155(12):1371–9. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2855.
69. Peeva E, Hodge MR, Kieras E, Vazquez ML, Goteti K, Tarabar SG et al. Evaluation of a Janus kinase 1 inhibitor, PF-04965842, in healthy subjects: A phase 1, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(8):1776–88. doi: 10.1111/bcp.13612.

70. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156(8):863–73. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406.
71. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2020; 396(10246):255–66. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7.
72. Boeri M, Sutphin J, Hauber B, Cappelleri JC, Romero W, Di Bonaventura M. Quantifying patient preferences for systemic atopic dermatitis treatments using a discrete-choice experiment. *J Dermatolog Treat* 2020; 0(0):1–10. doi: 10.1080/09546634.2020.1832185.
73. Stewart KD, Johnston JA, Matza LS, Curtis SE, Havel HA, Sweetana SA et al. Preference for pharmaceutical formulation and treatment process attributes. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10:1385–99. doi: 10.2147/PPA.S101821.
74. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K. Neurodermitisreport. Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2016 bis 2019. 2021. Verfügbar unter: <https://www.tk.de/resource/blob/2099726/179615dc18521208dce8c3c1992e776a/neurodermitisreport-2021-langfassung-data.pdf>. [Zugriff am: 14.06.2021].
75. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland:: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):698–706. doi: 10.1007/s00103-012-1652-7.
76. Lilly Deutschland GmbH. Modul 3 B - Atopische Dermatitis – Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist. 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: 11.09.2021].
77. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Modul 3 A - Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. 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: 11.09.2021].
78. Grobe T, Steinmann S, Szecsenyi J. Arztreport 2018 Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse - Band 7. 2018. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/144368/08f7b513fdb6f06703c6e9765ee9375f/data/dl-barmer-arztreport-2018.pdf>. [Zugriff am: 11.09.2021].
79. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\_\_blob=publicationFile. [Zugriff am: 11.09.2021].

80. 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): Vom 6. Mai 2021. 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: 22.09.2021].
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tralokinumab (Atopische Dermatitis): Vom 6. Januar 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8159/2022-01-06\\_AM-RL-XII\\_Tralokinumab\\_D-710\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8159/2022-01-06_AM-RL-XII_Tralokinumab_D-710_TrG.pdf). [Zugriff am: 11.01.2022].
82. 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: Vom 17. Mai 2018. 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: 22.09.2021].

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	1-mal täglich, oral	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Dupilumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	Anfangsdosis in Woche 0, danach 1-mal alle 2 Wochen, s.c.	1. Jahr: 27,1  Folgejahre: 26,1	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>AD: Atopische Dermatitis; bzw.: Beziehungsweise; ggf.: Gegebenenfalls; s.c.: Subkutan; z. B.: Zum Beispiel</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Gemäß Fachinformation wird Abrocitinib 1-mal täglich oral eingenommen (1). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung als Dauertherapie betrachtet. Somit ergeben sich bei einer kontinuierlichen Einmalgabe pro Tag insgesamt 365 Behandlungen und 365 Behandlungstage (365 Behandlungen x 1 Behandlungstag) pro Jahr.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Dupilumab, nach einer Anfangsdosis im ersten Jahr in Woche 0, 1-mal alle 2 Wochen als subkutane Injektion (2). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung als eine Dauertherapie betrachtet. Somit ergeben sich im 1. Jahr insgesamt 27,1 Behandlungen und in den Folgejahren

26,1 Behandlungen (365 Tage / 14 Tage) bzw. 26,1 Behandlungstage (26,1 Behandlungen \* 1 Behandlungstag).

Sowohl Abrocitinib als auch Dupilumab können gemäß Fachinformation mit oder ohne TCS bzw. TCI angewendet werden, wobei die Häufigkeit und Dauer der Gabe patientenindividuell unterschiedlich ist (1, 2). Daher werden die möglichen TCS- und TCI-Hintergrundtherapien bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten im Weiteren nicht aufgeführt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-7: 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>			
Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	1-mal täglich, oral	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Dupilumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	Anfangsdosis in Woche 0, danach 1-mal alle 2 Wochen, s.c.	1. Jahr: 27,1  Folgejahre: 26,1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
AD: Atopische Dermatitis; bzw.: Beziehungsweise; ggf.: Gegebenenfalls; s.c.: Subkutan; z. B.: Zum Beispiel			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 3-8: 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>				
Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	365	100 mg bzw. 200 mg	36.500 mg bzw. 73.000 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Dupilumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	1. Jahr: 26,1 Folgejahre: 27,1	300 mg (1 Fertigspritze à 300 mg)	1. Jahr: 8.130 mg (27,1 Fertigspritzen à 300 mg) Folgejahre: 7.830 mg (26,1 Fertigspritzen à 300 mg)
AD: Atopische Dermatitis; bzw.: Beziehungsweise; ggf.: Gegebenenfalls; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch basieren auf der jeweiligen Fachinformation (1, 2).

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Anfangsdosis von Abrocitinib beträgt 100 mg bzw. 200 mg einmal täglich. Die Erhaltungstherapie erfolgt ebenfalls täglich. Während der Behandlung kann die Dosis je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit verringert oder erhöht werden. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 mg bzw. 73.000 mg.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Anfangsdosis von Dupilumab beträgt 600 mg für Erwachsene. Anschließend wird eine Dosierung von 300 mg 1-mal alle 14 Tage empfohlen. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 8.130 mg im 1. Jahr und 7.830 mg in den Folgejahren pro Patient.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-9: 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
Abrocitinib	4.299,60 € CIBINQO® 100 mg, 91 Tabletten PZN: 17388014	4.055,57 € [1,77 €; 242,26 € <sup>b</sup> ]
	5.360,11 € CIBINQO® 200 mg, 91 Tabletten PZN: 17388066	5.055,51 € [1,77 €; 302,83 € <sup>b</sup> ]
Dupilumab	4.337,25 € Dupixent® 300 mg, 6 Stück Injektionslösungen in einer Fertigspritze PZN: 12727291	4.091,07 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 244,41 € <sup>b</sup> ]
Quelle: (3) Stand Lauertaxe: 15.12.2021 a: Rabatt gemäß §130 SGB V b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1 SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; z. B.: Zum Beispiel		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den Packungspreisen wurden der Lauertaxe mit Stand 15.12.2021 entnommen (3). Die Kosten basieren auf den Apothekenverkaufspreisen (19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlichen Abschläge nach §130 und §130a Sozialgesetzbuch (SGB) V. Der für das Jahr 2021 gültige Apothekenabschlag gemäß §130 Abs. 1 SGB V beträgt 1,77 € pro Packung. Daneben wurden die Herstellerabschläge gemäß §130a Abs. 1 SGB V berücksichtigt.

Sowohl für Abrocitinib wie auch für Dupilumab wurde die wirtschaftlichste Packung auf Basis des Jahresverbrauchs dargestellt.

### 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 3-10 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 3-10: 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>				
Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	<b>1. Jahr:</b>		
		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 Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1-mal vor Therapiebeginn	1
		Thoraxröntgenaufnahme (GOP 34241)	1-mal vor Therapiebeginn	1
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1-mal vor Therapiebeginn	1
		HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>a</sup>	1-mal vor Therapiebeginn	1
		HBc-Antikörper (GOP 32614)	1-mal vor Therapiebeginn	1
		HBV-DNA (GOP 32823) <sup>b</sup>	1-mal vor Therapiebeginn	1
		<b>Folgejahre:</b>		
Keine				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Dupilumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	Keine	-	-
a: Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv b: Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/ oder Nukleinsäureanaloga möglich				

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
AD: Atopische Dermatitis; BCG: <i>Bacille-Calmette-Guérin</i> ; bzw.: Beziehungsweise; CFP: <i>Culture Filtrate Protein</i> ; DNA: Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> ); ESAT: <i>Early Secretory Antigenic Target</i> ; etc.: <i>et cetera</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungspunkt; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Vor der Behandlung mit Abrocitinib sollen Patienten auf eine Infektion mit Tuberkulose (TB) getestet werden. Hierfür fallen einmalig Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer *in vitro* Interferon-gamma Freisetzung nach *ex vivo* Stimulation mit Antigenen spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis-complex* (außer *Bacille-Calmette-Guérin* (BCG))) sowie für eine Thoraxröntgenaufnahme an. Zudem sollen die Patienten vor Behandlungsbeginn auf das Vorliegen einer Virushepatitis in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien untersucht werden. Hierfür fallen einmalig Kosten für die Untersuchung auf Hepatitis-B-Surface (HBs)-Antigen, HBs-Antikörper, Hepatitis-B-Core (HBc)-Antikörper und Hepatitis-B-Virus (HBV)-Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*, DNA) an (1, 4).

Für die Behandlung mit Dupilumab fallen gemäß G-BA-Beschluss keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an (5, 6).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
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 Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
Thoraxröntgenaufnahme (GOP 34241)	16,24 €
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32823)	89,50 €
BCG: <i>Bacille-Calmette-Guérin</i> ; CFP: <i>Culture Filtrate Protein</i> ; DNA: Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> ); ESAT: <i>Early Secretory Antigenic Target</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungspunkt; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus	

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

Die Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation zu Abrocitinib und sind in Übereinstimmung mit den genannten Leistungen gemäß tragender Gründe des G-BA zum Beschluss zu Baricitinib vom 06.05.2021 (1, 7). Die Kosten der GKV-Leistungen sind dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog mit Stand 1. Quartal 2022 entnommen (4).

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (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 3-12: 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>			
Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	<b>1. Jahr:</b>	
		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 Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
		Thoraxröntgenaufnahme (GOP 34241)	16,45 €
		HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
		HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
		HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
		HBV-DNA (GOP 32823)	89,50 €
		<b>Gesamt</b>	<b>180,85 €</b>
		<b>Folgejahre:</b>	
Keine	-		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Dupilumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	Keine	-
AD: Atopische Dermatitis; BCG: <i>Bacille-Calmette-Guérin</i> ; bzw.: Beziehungsweise; CFP: <i>Culture Filtrate Protein</i> ; DNA: Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> ); ESAT: <i>Early Secretory Antigenic Target</i> ; etc.: <i>et cetera</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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>					
Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	<b>100 mg Dosierung (1. Jahr bzw. Folgejahre)</b>			
		16.266,85 €	180,85 €	0,00 €	16.447,70 €
		<b>200 mg Dosierung (1. Jahr bzw. Folgejahre)</b>			
		20.277,60 €	180,85 €	0,00 €	20.458,45 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Dupilumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	<b>1. Jahr:</b>			
		18.478,00 € <sup>a</sup>	0,00 €	0,00 €	18.478,00 €
		<b>Folgejahre:</b>			
17.796,15 € <sup>b</sup>	0,00 €	0,00 €	17.796,15 €		
a: Berechnung auf Basis von 27,1 Behandlungen/Jahr und ungerundeten Packungen b: Berechnung auf Basis von 26,1 Behandlungen/Jahr und ungerundeten Packungen AD: Atopische Dermatitis; bzw.: Beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

#### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation ist eine Behandlung mit Abrocitinib im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, bei aktiven, schwerwiegenden systemischen Infektionen, einschließlich Tuberkulose (TB, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), bei schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation), sowie bei Schwangerschaft und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation) nicht angezeigt (1).

#### **Therapieabbrüche**

Derzeit existieren keine Daten zu Therapieabbrüchen von Abrocitinib aus dem Versorgungsalltag. Daher werden nachfolgend Therapieabbrüche aufgrund von UE in den klinischen Studien zu Abrocitinib herangezogen. Bei Patienten unter 200 mg Abrocitinib traten Therapieabbrüche aufgrund von UE bei 9 von 362 Patienten (2,5 %) (Studie JADE DARE) auf (siehe Modul 4 A).

#### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD mit Abrocitinib regelhaft ambulant erfolgt. Der Anteil der stationär behandelten Patienten kann demnach als vernachlässigbar gering betrachtet werden.

*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.*

Eine seriöse und fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und Änderungen der Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Patienten, welche im Versorgungsalltag mit Abrocitinib behandelt werden, unter der Größe der Zielpopulation liegt.

### 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 Angaben zu Behandlungsmodus, Anzahl und Dauer der Behandlung sowie zur Dosierung basieren auf den jeweiligen aktuell gültigen Fachinformationen (1, 2).

Die Packungspreise wurden der Lauer-Taxe mit Stand 15.12.2021 entnommen (3).

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beruhen auf den Angaben der jeweiligen aktuell gültigen Fachinformationen, den tragenden Gründen des G-BA zum Beschluss von Baricitinib vom 06.05.2021 und dem EBM-Katalog mit Stand 1. Quartal 2022 (1, 2, 4, 7).

Den Jahrestherapiekosten wurden eigene Berechnungen zugrunde gelegt (8).

### 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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation CIBINQO® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 03.01.2022].

2. Sanofi Genzyme. Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: November 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021745>. [Zugriff am: 03.01.2022].
3. Lauer-Fischer. Dupilumab. Preis- und Produktstand 15.12.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. [Zugriff am: 16.12.2021].
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf). [Zugriff am: 03.01.2022].
5. 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: Vom 17. Mai 2018. 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: 22.09.2021].
6. 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): Vom 20. Februar 2020. 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: 22.09.2021].
7. 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): Vom 6. Mai 2021. 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: 22.09.2021].
8. Pfizer Deutschland GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 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 Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Fachinformation zu Abrocitinib (1).

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

Die Behandlung sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von AD verfügt.

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 200 mg 1-mal täglich.

- Eine Anfangsdosis von 100 mg 1-mal täglich wird bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren empfohlen. Angaben zu anderen Patienten, die einen Nutzen von einer Anfangsdosis von 100 mg haben könnten, finden sich in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation.
- Während der Behandlung kann die Dosis je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit verringert oder erhöht werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis für die Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 200 mg.

CIBINQO<sup>®</sup> kann allein oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei AD angewendet werden.

Bei Patienten, bei denen nach 24 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.

*Überwachung der Laborwerte*

Tabelle 3-14 Laborkontrollen und Routine-Überwachung

Laborkontrollen	Routineüberwachung	Maßnahme
Großes Blutbild, einschließlich Thrombozytenzahl, absolute Lymphozytenzahl ( <i>absolute lymphocyte count</i> , ALC), absolute Neutrophilenzahl ( <i>absolute neutrophil count</i> , ANC) und Hämoglobin (Hb)	Vor Behandlungsbeginn, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung	Thrombozyten: Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ beträgt.
		Absolute Lymphozytenzahl (ALC): Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn die ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald die ALC wieder über diesem Wert liegt. Wird der genannte Wert bestätigt, sollte die Behandlung beendet werden.
		Absolute Neutrophilenzahl (ANC): Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn die ANC $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald die ANC wieder über diesem Wert liegt.
		Hb: Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn Hb $< 8$ g/dl beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald das Hb wieder über diesem Wert liegt.
Lipidparameter	Vor Behandlungsbeginn, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach je nach Risiko des Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen und entsprechend den klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie	Die Patienten sollten entsprechend den klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie überwacht werden.
ALC: Absolute Lymphozytenzahl ( <i>Absolute Lymphocyte Count</i> ); ANC: Absolute Neutrophilenzahl ( <i>Absolute Neutrophil Count</i> ); Hb: Hämoglobin		

*Behandlungsbeginn*

Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von  $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , einer absoluten Lymphozytenzahl von  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , einer absoluten Neutrophilenzahl von  $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  oder einem Hämoglobinwert von  $< 10$  g/dl sollte eine Therapie nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

*Behandlungsunterbrechung*

Wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion, Sepsis oder opportunistischen Infektion kommt, sollte eine Behandlungsunterbrechung in Betracht gezogen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Eine Behandlungsunterbrechung kann aufgrund von Laborwertveränderungen erforderlich werden, wie in Tabelle 3-14 beschrieben.

### *Auslassen einer Dosis*

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollten Patienten angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen, es sei denn, es bleiben weniger als 12 Stunden bis zur nächsten vorgesehenen Dosis. In diesem Fall sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen werden. Anschließend sollte die Einnahme zu den regulär geplanten Zeitpunkten fortgesetzt werden.

### *Wechselwirkungen*

Bei Patienten, die eine duale Therapie mit starken CYP2C19-Inhibitoren und mäßigen CYP2C9-Inhibitoren oder starke CYP2C19-Inhibitoren als Monotherapie erhalten (z. B. Fluvoxamin, Fluconazol, Fluoxetin und Ticlopidin), sollte die empfohlene Dosis um die Hälfte auf 100 mg bzw. 50 mg 1-mal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Eine gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken Induktoren der Enzyme CYP2C19/CYP2C9 (z. B. Rifampicin, Apalutamid, Efavirenz, Enzalutamid, Phenytoin) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung, d. h. einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 ml/min bis < 60 ml/min) sollte die empfohlene Dosis Abrocitinib um die Hälfte auf 100 mg bzw. 50 mg 1-mal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 50 mg 1-mal täglich. Die Tageshöchstdosis beträgt 100 mg (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Abrocitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (end-stage renal disease, ESRD) unter Nierenersatztherapie nicht untersucht.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist Abrocitinib kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

#### *Ältere Patienten*

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren beträgt 100 mg 1-mal täglich (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CIBINQO® bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

CIBINQO® wurde bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren untersucht. Aufgrund von Knochenbefunden bei jugendlichen Ratten (vergleichbar mit einem 3 Monate alten Menschen) (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) sind zusätzliche Langzeitdaten bei heranwachsenden Jugendlichen erforderlich, um zu dem Schluss zu kommen, dass der Nutzen die Risiken überwiegt. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben.

### **Art der Anwendung**

Das Arzneimittel wird 1-mal täglich unabhängig von den Mahlzeiten ungefähr zur selben Tageszeit eingenommen.

Bei Patienten, die unter Übelkeit leiden, kann die Einnahme der Tabletten mit einer Mahlzeit die Übelkeit verringern.

Die Tabletten sollten unzerkaut mit Wasser eingenommen werden. Sie sollten nicht geteilt, zerkleinert oder gekaut werden, da solche Arten der Anwendung nicht in klinischen Studien untersucht wurden.

### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- aktive, schwerwiegende systemische Infektionen, einschließlich Tuberkulose (TB, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
- schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

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

#### ***Schwerwiegende Infektionen***

Bei Patienten, die mit Abrocitinib behandelt wurden, wurden schwerwiegende Infektionen berichtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen in klinischen Studien waren Herpes simplex, Herpes zoster und Pneumonie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einer aktiven, schweren systemischen Infektion darf die Behandlung nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Risiken und Nutzen der Behandlung sollten vor der Behandlung/ Beginn der Anwendung mit Abrocitinib abgewogen werden bei Patienten:

- mit chronischer oder rezidivierender Infektion

- die Tuberkulose ausgesetzt waren
- mit schwerwiegender oder opportunistischer Infektion in der Vorgeschichte
- die sich in Gebieten mit endemischer TB oder endemischen Mykosen aufgehalten oder diese bereist haben
- mit Grunderkrankungen, die sie für eine Infektion prädisponieren können.

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Abrocitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion überwacht werden. Ein Patient, der während der Behandlung eine neue Infektion entwickelt, sollte umgehend einer umfassenden diagnostischen Untersuchung unterzogen werden. Eine geeignete antimikrobielle Therapie sollte eingeleitet werden. Der Patient sollte engmaschig überwacht und die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, wenn der Patient nicht auf die Standardtherapie anspricht.

#### *Tuberkulose*

Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung auf Tuberkulose (TB) getestet werden. In Regionen mit stark endemischer TB sollten jährliche Vorsorgeuntersuchungen auf TB in Betracht gezogen werden. Abrocitinib darf Patienten mit aktiver TB nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei Patienten mit neu diagnostizierter oder zuvor unbehandelter latenter TB sollte vor der Einleitung der Behandlung eine vorbeugende Therapie der latenten TB begonnen werden.

#### *Virusreaktivierung*

Virusreaktivierungen, einschließlich Fälle der Reaktivierung von Herpes-Viren (z. B. Herpes zoster, Herpes simplex), wurden in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Rate der Herpes-zoster-Infektionen war bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren und bei Patienten, die schwere AD zu Studienbeginn hatten, höher (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Falls ein Patient eine Herpes-zoster-Infektion entwickelt, sollte erwogen werden die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn und während der Therapie sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Patienten mit nachweislich aktiver Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion (Nachweis einer Hepatitis-C-Infektion mittels Polymerase Chain Reaction, PCR) waren von den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten, die für Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen negativ und für Hepatitis-B-Kern-Antikörper und für Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörper positiv waren, wurden auf Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNA getestet. Patienten mit HBV-DNA-Werten oberhalb der unteren Quantifizierungsgrenze (*lower limit of quantification*, LLQ) wurden ausgeschlossen. Bei Patienten ohne Nachweis von HBV-DNA oder Werten unterhalb der LLQ konnte die Behandlung unter Überwachung der HBV-DNA eingeleitet werden. Falls HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren.

### ***Impfungen***

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen bei Patienten unter Behandlung mit Abrocitinib vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen sollte während oder unmittelbar vor der Behandlung vermieden werden. Vor Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel wird empfohlen, bei allen Patienten alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den geltenden Impfempfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen. Dies gilt auch für prophylaktische Herpes-zoster-Impfungen.

### ***Thrombotische Ereignisse, einschließlich Lungenembolien***

Bei Patienten, die Abrocitinib erhielten, wurden tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Abrocitinib sollte bei Patienten mit hohem Risiko für TVT/ LE mit Vorsicht angewendet werden. Faktoren, die bei der Beurteilung des TVT/ LE-Risikos berücksichtigt werden sollten, sind höheres Alter, Adipositas, TVT/ LE in der Vorgeschichte, prothrombotische Störung, Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie und Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen oder für längere Zeit immobilisiert werden. Bei Auftreten klinischer Anzeichen einer TVT/ LE sollte die Behandlung abgesetzt und die Patienten sollten umgehend untersucht und anschließend entsprechend behandelt werden.

### ***Maligne Erkrankungen, einschließlich nicht-melanozytärer Hautkrebs***

Maligne Erkrankungen, einschließlich nicht-melanozytärer Hautkrebs (*non-melanoma skin Cancer*, NMSC), wurden in klinischen Studien zu Abrocitinib beobachtet. Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Abrocitinib und der Entwicklung von Malignitäten zu beurteilen. Es laufen derzeit Evaluierungen zur Langzeit-Sicherheit.

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit bekannter maligner Erkrankung, außer erfolgreich behandeltem NMSC oder Zervixkarzinom *in situ*, sollten Risiken und Nutzen einer Behandlung mit Abrocitinib abgewogen werden. Dies gilt auch, wenn die Fortsetzung einer Behandlung bei Patienten in Betracht gezogen wird, die ein Malignom entwickeln. Regelmäßige Hautuntersuchungen werden bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs empfohlen.

### ***Hämatologische Anomalien***

Eine bestätigte absolute Lymphozytenzahl von  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  und Thrombozytenzahl von  $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$  wurden bei weniger als 0,5 % der Patienten in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von  $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , einer absoluten Lymphozytenzahl von  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , einer absoluten Neutrophilenzahl von  $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  oder einem Hämoglobinwert von  $< 10 \text{ g/dl}$  sollte eine Therapie mit Abrocitinib nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Das große Blutbild sollte 4 Wochen nach Einleitung der Therapie und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung kontrolliert werden (siehe Tabelle 3-14).

### ***Lipide***

Dosisabhängige Erhöhungen der Blutlipidwerte wurden bei mit Abrocitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Lipidparameter sollten etwa 4 Wochen nach Beginn der Therapie und anschließend entsprechend dem Risiko des Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen überprüft werden (siehe Tabelle 3-14). Die Auswirkungen dieser Lipidwerterhöhungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht. Patienten mit abnormalen Lipidparametern sollten aufgrund der bekannten kardiovaskulären Risiken in Zusammenhang mit einer Hyperlipidämie weiter überwacht und entsprechend den klinischen Leitlinien behandelt werden. Bei Patienten mit hohen kardiovaskulären Risikofaktoren sollten die Risiken und der Nutzen von Abrocitinib im Vergleich zu anderen verfügbaren Therapien bei AD abgewogen werden. Wenn die Entscheidung zugunsten von Abrocitinib ausfällt, sollten Maßnahmen für die Kontrolle der Lipidkonzentrationen entsprechend klinischer Leitlinien ergriffen werden.

### ***Ältere Patienten***

Das bei älteren Patienten beobachtete Sicherheitsprofil war dem der erwachsenen Population ähnlich, mit folgenden Ausnahmen: Ein höherer Anteil von Patienten ab einem Alter von 65 Jahren brach die klinischen Studien ab und hatte im Vergleich zu jüngeren Patienten häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen. Patienten ab einem Alter von 65 Jahren entwickelten häufiger niedrige Thrombozyten- und absolute Lymphozytenzahlen. Die Inzidenzrate von Herpes zoster war bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren höher als bei jüngeren Patienten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zu Patienten über einem Alter von 75 Jahren liegen begrenzte Daten vor.

### ***Immundefizienz und Immunsuppressiva***

Patienten mit Immundefizienzstörungen oder Verwandten ersten Grades mit erblicher Immundefizienz waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Zu solchen Patienten liegen keine Daten vor.

Die Kombination mit biologischen Immunmodulatoren, starken Immunsuppressiva wie z. B. Ciclosporin oder anderen Januskinase (JAK)-Inhibitoren wurde nicht untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung mit Abrocitinib wird nicht empfohlen, da das Risiko für eine additive Immunsuppression nicht ausgeschlossen werden kann.

### ***Sonstige Bestandteile***

#### ***Lactose-Monohydrat***

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### ***Natrium***

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

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

### ***Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik (PK) von Abrocitinib durch andere Arzneimittel***

Abrocitinib wird vorwiegend über die Enzyme CYP2C19 und CYP2C9 und in geringerem Maße über die Enzyme CYP3A4 und CYP2B6 metabolisiert. Die aktiven Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden und sind Substrate des organischen Anionentransporters 3 (OAT3). Daher können sich Arzneimittel, die Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme und Transporter sind, auf die Exposition gegenüber Abrocitinib und/ oder seinen aktiven Metaboliten auswirken. Entsprechende Dosisanpassungen werden in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben.

### ***Gleichzeitige Anwendung mit CYP2C19/CYP2C9-Inhibitoren***

Wenn 100 mg Abrocitinib zusammen mit Fluvoxamin (einem starken CYP2C19- und mittelstarken CYP3A-Inhibitor) oder Fluconazol (einem starken CYP2C19- und mittelstarken CYP2C9- und CYP3A-Inhibitor) gegeben wurde, erhöhte sich die Abrocitinib-Wirkstoffexposition (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) um jeweils 91 % bzw. 155 % im Vergleich zu einer alleinigen Gabe (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Gleichzeitige Anwendung mit CYP2C19/CYP2C9-Induktoren***

Eine Anwendung von 200 mg Abrocitinib nach mehreren Dosen Rifampicin, einem starken Induktor von CYP-Enzymen, führte zu einer Verringerung der Abrocitinib-Wirkstoffexposition um etwa 56 % (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Gleichzeitige Anwendung mit OAT3-Inhibitoren***

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von 200 mg Abrocitinib mit dem OAT3-Inhibitor Probenecid erhöhte sich die Abrocitinib-Wirkstoffexposition um etwa 66 %. Dies ist nicht klinisch signifikant und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

### ***Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen***

Die Auswirkungen einer Erhöhung des pH-Werts im Magen durch Antazida, H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten (Famotidin) oder Protonenpumpenhemmer (Omeprazol) auf die Pharmakokinetik von Abrocitinib wurden nicht untersucht. Die Resorption von Abrocitinib könnte aufgrund der verminderten Löslichkeit von Abrocitinib bei einem pH-Wert über 4 verringert sein.

### ***Mögliche Beeinflussung der PK anderer Arzneimittel durch Abrocitinib***

In Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva (z. B. Ethinylestradiol/ Levonorgestrel) wurden keine klinisch signifikanten Wirkungen von Abrocitinib beobachtet.

*In vitro* ist Abrocitinib ein Inhibitor des P-Glykoproteins (P-gp). Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Dabigatranetexilat (ein P-gp-Substrat) mit einer Einzeldosis von 200 mg Abrocitinib erhöhten sich die *Area Under the Concentration-time Curve from Time Zero Extrapolated to Infinity* (AUC<sub>inf</sub>) und *Maximum Observed Plasma Concentration* (C<sub>max</sub>) von

Dabigatran um etwa 53 % bzw. 40 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung. Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Abrocitinib und Dabigatran ist Vorsicht geboten. Die Auswirkungen von Abrocitinib auf die Pharmakokinetik anderer P-gp-Substrate wurden nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, da sich die Konzentration von P-gp-Substraten mit engem therapeutischem Index, wie z. B. Digoxin, erhöhen könnte.

*In vitro* induziert Abrocitinib die Enzyme CYP2B6 und CYP1A2 und induziert und hemmt die CYP2C19-Enzyme. Pharmakokinetische Wechselwirkungsstudien mit Substraten von CYP2B6, CYP1A2 und CYP2C19 wurden nicht durchgeführt. Die Exposition gegenüber Arzneimitteln, die über CYP2B6 (z. B. Bupropion, Efavirenz) und CYP1A2 (z. B. Alosetron, Duloxetin, Ramelteon, Tizanidin) verstoffwechselt werden, kann bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Abrocitinib vermindert sein. Die Exposition gegenüber Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. S-Mephenytoin) kann sich zunächst erhöhen und dann verringern bei gleichzeitiger Anwendung von Abrocitinib.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden während der Behandlung und für 1 Monat nach der letzten Dosis CIBINQO® eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Frauen sollte zudem geraten werden für eine entsprechende Schwangerschaftsplanung und -verhütung zu sorgen.

### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Abrocitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten sich unter Abrocitinib embryofetale Letalität und Skelettveränderungen bei den Feten trächtiger Ratten und Kaninchen. Bei Ratten gab es zudem Auswirkungen auf die Geburt und peri-/ postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). CIBINQO® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Abrocitinib in die Muttermilch übergeht und ob sich das Arzneimittel auf den gestillten Säugling oder die Milchproduktion auswirkt. Abrocitinib ging in die Muttermilch laktierender Ratten über. Ein Risiko für Neugeborene/ Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden und CIBINQO® ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

### ***Fertilität***

Basierend auf den Ergebnissen bei Ratten könnte die Einnahme von CIBINQO® bei Frauen im gebärfähigen Alter zu einer vorübergehenden Verminderung der Fertilität führen. Die Auswirkungen auf die weibliche Fertilität bei Ratten waren 1 Monat nach Beendigung der peroralen Verabreichung von Abrocitinib reversibel (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

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

*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 folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang IIB des *European Public Assessment Report* (EPAR) (Stand Dezember 2021) übernommen (2).

#### **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

*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.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

### 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.

Die folgende Beschreibung wurde dem EPAR sowie Annex II Punkt D des EPAR zu CIBINQO® entnommen (2, 3).

#### Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (2).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

#### Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von Abrocitinib in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Ziel des Schulungsprogramms ist die Aufklärung über die Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit dem Arzneimittel, einschließlich Infektionen (einschließlich Herpes zoster und schwerwiegende und opportunistische Infektionen), thrombotische Ereignisse (einschließlich Lungenembolie), Malignität, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und embryofetale Toxizität nach Exposition *in utero*.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Abrocitinib in Verkehr gebracht wird, allen medizinischen Fachkräften und Patienten/Betreuern, die Abrocitinib voraussichtlich verordnen, ausgeben oder anwenden, das folgende Schulungsmaterial zugänglich gemacht bzw. zur Verfügung gestellt wird:

Das Schulungsmaterial für Ärzte sollte enthalten:

- Die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

- Die Packungsbeilage
- Die Verordner-Broschüre
- Den Patientenpass

Die Verordner-Broschüre muss folgende Kernelemente enthalten:

- Formulierungen für Ärzte, um Patienten die Bedeutung des Patientenpasses aufzuzeigen.
- *Infektionsrisiken (einschließlich Herpes zoster sowie schwerwiegende und opportunistische Infektionen)*
  - Hinweis darauf, dass CIBINQO® nicht bei Patienten mit aktiven schwerwiegenden systemischen Infektionen angewendet werden darf.
  - Formulierungen zum Infektionsrisiko während der Behandlung mit CIBINQO®.
  - Angaben dazu, wie das Infektionsrisiko durch spezifische klinische Maßnahmen verringert werden kann (Welche Laborparameter bei der Einleitung der Behandlung mit CIBINQO® erhoben werden sollen, Tuberkulose-Screening, Screening auf Hepatitis B und C, Immunisierung von Patienten gemäß lokaler Leitlinien und vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit CIBINQO®, wenn eine Infektion nicht auf die Standardtherapie anspricht, bis die Infektion abgeklungen ist).
  - Hinweis, dass die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen während oder unmittelbar vor der Behandlung mit CIBINQO® zu vermeiden ist, zusammen mit Beispielen für attenuierte Lebendimpfstoffe.
- *Risiko für thrombotische Ereignisse, einschließlich Lungenembolie*
  - Formulierungen zum Risiko für thrombotische Ereignisse, einschließlich Lungenembolie, während der Behandlung mit CIBINQO®.
  - Beispiele für Risikofaktoren, die das Risiko für thrombotische Ereignisse, einschließlich Lungenembolie, für den Patienten erhöhen können, und Beispiele für Patienten, bei denen bei der Anwendung von CIBINQO® Vorsicht geboten ist.
  - Formulierungen zur Reaktion auf ein Auftreten von klinischen Hinweisen auf thrombotische Ereignisse, einschließlich Lungenembolie, einschließlich der Notwendigkeit des Absetzens von CIBINQO®, einer sofortigen Beurteilung und geeigneten Behandlung der thrombotischen Ereignisse, einschließlich Lungenembolie.
- *Mögliches Malignom-Risiko*
  - Formulierungen, dass in Studien mit CIBINQO® Malignitäten, einschließlich nichtmelanozytärer Hautkrebs, aufgetreten sind.

- Angaben zur Verringerung des potenziellen Risikos durch spezifische klinische Maßnahmen (Abwägen von Risiken und Nutzen einer Behandlung mit CIBINQO® vor Beginn der Behandlung bei Patienten mit bekanntem Malignom oder wenn in Betracht gezogen wird, die Behandlung mit CIBINQO® bei Patienten fortzusetzen, die ein Malignom entwickeln, sowie Empfehlung regelmäßiger Hautuntersuchungen bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko).
- *MACE*
  - Formulierung zur erforderlichen Überwachung der Lipide vor Einleitung der Behandlung, nach 4 Wochen Therapie und anschließend gemäß klinischen Leitlinien. Die Behandlung abweichender Lipidwerte sollte gemäß klinischer Leitlinien erfolgen.
- *Embryofetale Toxizität nach Exposition in utero*
  - Formulierung zum Vorliegen keiner oder begrenzter Daten zur Anwendung von CIBINQO® bei Schwangeren
  - Angaben zur Verringerung des Expositionsrisikos während der Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter auf der Grundlage der folgenden Faktoren: CIBINQO® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und für einen Monat nach dem Ende der peroralen Einnahme von CIBINQO® eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu informieren, wenn eine Schwangerschaft vermutet oder bestätigt wird.

Das Informationspaket für Patienten sollte enthalten:

- Die Packungsbeilage
- Den Patientenpass
- Der Patientenpass muss folgende Kernelemente enthalten:
  - Kontaktangaben des Verordners von CIBINQO®
  - Hinweis, dass der Patientenpass zu jeder Zeit mitgeführt und Ärzten, die an der Behandlung des Patienten beteiligt sind, gezeigt werden muss (d. h. anderen Ärzten als dem Verordner von CIBINQO®, Ärzten in der Notaufnahme usw.)
  - Beschreibung von Anzeichen/Symptomen von Infektionen, die der Patient kennen muss, sodass er sich an seinen Arzt wenden kann
    - Hinweis für Patienten und behandelnde Ärzte zum Risiko einer Impfung mit Lebendimpfstoffen, wenn diese unmittelbar vor und während der Behandlung mit CIBINQO® angewendet werden - mit Beispielen für Lebendimpfstoffe

- Beschreibung von Anzeichen/Symptomen einer Thrombose, einschließlich einer Lungenembolie, die der Patient kennen muss, sodass er sich sofort an einen Arzt wenden kann
- Zielgerichtete Beschreibung von Risiken, die der Patient und die an seiner Behandlung beteiligten Ärzte kennen sollten, einschließlich:
  - Notwendigkeit von Laborkontrollen, einschließlich erhöhter Cholesterinspiegel
  - Erinnerung an die Verwendung von Verhütungsmitteln, dass CIBINQO® während der Schwangerschaft kontraindiziert ist und dass die Patientin den behandelnden Arzt benachrichtigen soll, wenn sie während der Einnahme von CIBINQO® schwanger wird.

Tabelle 3-15: Abrocitinib RMP – Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Thrombotische Ereignisse, einschließlich Lungenembolie	Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation	Verordner-Broschüre Patientenpass
Herpes zoster	Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation	Verordner-Broschüre Patientenpass
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Schwerwiegende und opportunistische Infektionen	Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation	Verordner-Broschüre Patientenpass
Malignität	Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation	Verordner-Broschüre
MACE (schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse; als Folge einer Hyperlipidämie)	Abschnitte 4.2, 4.4 (Lipidkontrolle, einschließlich im Fall eines erhöhten kardiovaskulären Risikos) und 4.8 (Hyperlipidämie) der Fachinformation Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation	Verordner-Broschüre (Lipidkontrolle) Patientenpass (Lipidkontrolle)
Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse	Abschnitte 4.2 und 4.8 (Erhöhung der Kreatinphosphokinase-Werte) der Fachinformation	Keine
Gastrointestinale Perforation	Abschnitt 4.2 der Fachinformation	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Fetale Missbildung(en) nach Exposition <i>in utero</i>	Abschnitte 4.3 und 4.6 der Fachinformation	Verordner-Broschüre Patientenpass
Beeinträchtigung des Knochenwachstums und der Knochenentwicklung bei <i>Off-Label</i> -Anwendung bei pädiatrischen Patienten < 18 Jahre	Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
MACE: Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i> )		

*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.

### 3.4.5 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 bestehen keine weiteren Anforderungen.

*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 Abschnitt 3.4 wurde der Fach- und Gebrauchsinformation, dem EPAR – Product Information sowie dem EPAR - Public Assessment Report zu Abrocitinib entnommen (1–3).

### 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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation CIBINQO® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 03.01.2022].
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Public Assessment report: Cibinqo. Product Information: Anhänge I - III. 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_de.pdf). [Zugriff am: 20.12.2021].
3. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Public Assessment report: Cibinqo. International non-proprietary name: abrocitinib. Procedure No. EMEA/H/C/005452/0000. 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cibinqo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cibinqo-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Zugriff am: 03.01.2022].

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

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

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

Tabelle 3-16: 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	Überwachung des Patienten	Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Abrocitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion überwacht werden. (S. 2, Abschnitt 4.4.)	Ja
2	Antimikrobielle Therapie	Ein Patient, der während der Behandlung eine neue Infektion entwickelt, sollte umgehend einer umfassenden diagnostischen Untersuchung unterzogen werden. Eine geeignete antimikrobielle Therapie sollte eingeleitet werden. (S. 2, Abschnitt 4.4.)	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	Screening auf Tuberkulose (TB)	Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung auf TB getestet werden. (S. 2, Abschnitt 4.4.)	Ja
4	Jährliches Screening auf TB	In Regionen mit stark endemischer TB sollten jährliche Vorsorgeuntersuchungen auf TB in Betracht gezogen werden (S. 2, Abschnitt 4.4.)	Nein
5	Screening auf Virushepatitis	Vor Beginn und während der Therapie sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden. (S. 2, Abschnitt 4.4.)	Ja
6	Thrombotische Ereignisse, einschließlich Lungenembolien (LE)	Bei Auftreten klinischer Anzeichen einer tiefen Venenthrombose/ LE sollte die Behandlung abgesetzt und die Patienten sollten umgehend untersucht und anschließend entsprechend behandelt werden. (S. 2, Abschnitt 4.4.)	Nein
7	Regelmäßige Hautuntersuchungen	Regelmäßige Hautuntersuchungen werden bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs empfohlen. (S. 3, Abschnitt 4.4.)	Nein
8	Großes Blutbild (siehe Tabelle 1 in der Fachinformation)	Vor Behandlungsbeginn, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung. (S. 1, Abschnitt 4.2)  Das große Blutbild sollte 4 Wochen nach Einleitung der Therapie und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung kontrolliert werden. (S. 3, Abschnitt 4.4.)	Ja
9	Kontrolle von Lipidparametern (siehe Tabelle 1 in der Fachinformation)	Vor Behandlungsbeginn, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach je nach Risiko des Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen und entsprechend den klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie. (S. 1, Abschnitt 4.2)  Die Lipidparameter sollten etwa 4 Wochen nach Beginn der Therapie und anschließend entsprechend dem	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)
		Risiko des Patienten für kardio- vaskuläre Erkrankungen überprüft werden. Patienten mit abnormalen Lipidparametern sollten aufgrund der bekannten kardiovaskulären Risiken in Zusammenhang mit einer Hyperlipidämie weiter überwacht und entsprechend den klinischen Leitlinien behandelt werden. (S. 3, Abschnitt 4.4.)	
etc.: Et cetera; LE: Lungenembolie; TB: Tuberkulose; TVT: Tiefe Venenthrombose			

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

Die Fachinformation von Abrocitinib hat den Stand von Dezember 2021 (1).

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

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

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

Es wurde die EBM-Version vom 1. Quartal 2022 verwendet (2).

*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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation CIBINQO® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 03.01.2022].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf). [Zugriff am: 03.01.2022].