

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tralokinumab (Adtralza®)

LEO Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.11.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Responder-Analysen zur Morbidität und Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6	13
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Analyse stetiger Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6	14
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Sicherheitsendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6	15
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	LEO Pharma GmbH
Anschrift:	Frankfurter Straße 233, A2 63263 Neu-Isenburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren*, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	14. Oktober 2022	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. * Gemäß Fachinformation ist Tralokinumab (Adtralza [®]) zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zugelassen. Das hier vorliegende Dossier bezieht sich auf die Anwendungsgebietserweiterung für die jugendlichen Patienten.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	17. Juni 2021

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (<i>Topical Corticosteroids</i> , TCS) und/oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI))
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) entspricht der Festlegung des G-BA aus dem Beratungsgespräch für Tralokinumab in der hier vorliegenden Indikation (Vorgangsnummer 2021-B-283), welches am 27. Oktober 2021 erfolgte. Dabei wurde Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) als zVT für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, benannt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Evidenz identifiziert werden, die einen Vergleich von Tralokinumab mit der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab im hier vorliegenden Anwendungsgebiet ermöglicht.

Dennoch wird in diesem Dossier die Studie ECZTRA 6 als beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab im Anwendungsgebiet dargestellt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab im Vergleich zu Placebo bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Nach der initialen Behandlungsphase von 16 Wochen wurden die Patientinnen und Patienten¹ in Abhängigkeit ihres klinischen Ansprechens re-randomisiert und bis Woche 52 behandelt.

Im Rahmen einer Rescue-Medikation war zusätzlich die Anwendung von TCS/TCI bzw. auch eine systemische Therapie möglich. Somit kommt die Vergleichstherapie in der Studie ECZTRA 6 der Umsetzung eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes aus topischer und systemischer Therapie nach.

Die Ergebnisse der Studie ECZTRA 6 sind im Folgenden zusammengefasst, um den medizinischen Nutzen von Tralokinumab im Anwendungsgebiet zu zeigen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ECZTRA 6 auf den deutschen Versorgungskontext kann dabei als gegeben angesehen werden.

Die folgenden Tabellen enthalten die Zusammenfassung der Responder-Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 1-7), Auswertungen zu

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kontinuierlichen Endpunkten (Tabelle 1-8) und die Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten (Tabelle 1-9).

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Responder-Analysen zur Morbidität und Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6

Endpunkt	Tralokinumab ± Rescue vs. Placebo ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
ECZTRA 6, Woche 16 Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94		
Morbidität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI75	1,9 [1,17; 2,99]	0,0075
Anteil der Patienten mit Erreichen von EASI90	3,1 [1,38; 7,04]	0,0035
Anteil der Patienten mit Erreichen von SCORAD75	7,3 [1,72; 31,34]	0,0012
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,9 [1,11; 3,21]	0,0141
Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	1,3 [0,87; 1,93]	0,2017
Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline	1,6 [1,22; 2,03]	0,0002
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1	2,0 [0,85; 4,81]	0,1060
Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. ¹ Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline. CDLQI 0/1: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer kaum oder nicht beeinträchtigten Lebensqualität; EASI75: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline; EASI90: Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; RR: Relatives Risiko; SCORAD75: Verbesserung des <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Analyse stetiger Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6

Endpunkt	Tralokinumab ± Rescue vs. Placebo ± Rescue	
	Least Squares Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [95 %-KI]
ECZTRA 6, Woche 16 Tralokinumab 300 mg: FAS = 97; Placebo: FAS = 94		
Morbidität		
Veränderung des EASI im Vergleich zu Baseline	-6,97 [-10,2; -3,75] < 0,001	-0,53 [-0,83; -0,23]
Veränderung des SCORAD im Vergleich zu Baseline	-13,37 [-18,4; -8,38] < 0,001	-0,67 [-0,96; -0,37]
Veränderung des schlimmsten Juckreizes im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-0,87 [-1,48; -0,27] 0,005	-0,36 [-0,67; -0,05]
Veränderung des Wertes der <i>Eczema-related-Sleep</i> -NRS im Vergleich zu Baseline (wöchentlicher Durchschnitt)	-0,83 [-1,48; -0,18] 0,013	-0,31 [-0,62; -0,01]
Veränderung des POEM-Wertes im Vergleich zu Baseline	-4,44 [-6,31; -2,57] < 0,001	-0,59 [-0,89; -0,28]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung des CDLQI im Vergleich zu Baseline	-2,21 [-3,59; -0,83] 0,002	-0,33 [-0,63; -0,03]
<p>Verwendung aller Werte wie beobachtet, unabhängig von Rescue-Therapie oder permanentem Absetzen der Studienmedikation.</p> <p>Die wiederholten Messungen von Baseline bis zum Zeitpunkt der Analyse wurden durch ein MMRM mit Compound-Symmetry-Struktur und IGA zu Baseline, geografischer Region sowie der Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Untersuchungszeitpunkt als feste Effekte abgebildet. Nach Rescue-Therapie und permanentem Absetzen der Studienmedikation erhobene Werte sind enthalten. Die Berechnung des Hedges' g erfolgte auf Basis der LSM Differenz, der Anzahl der Beobachtungen sowie den gepoolten Standardabweichungen der Veränderung im Vergleich zu Baseline.</p> <p>CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; LSM: <i>Least Squares Mean</i>; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; NRS: <i>Numerische Rating-Skala</i>; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; RR: <i>Relatives Risiko</i>; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i></p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Tralokinumab: Sicherheitsendpunkte aus der randomisierten, kontrollierten Studie ECZTRA 6

Endpunkt	Tralokinumab ± Rescue vs. Placebo ± Rescue	
	RR [95 %-KI] ¹	p-Wert ¹
ECZTRA 6, Woche 16 Tralokinumab 300 mg: SAS = 97; Placebo: SAS = 94		
Mortalität		
Mortalität: unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	-	-
Sicherheit		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	1,05 [0,84; 1,30]	0,6720
Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	0,20 [0,02; 1,63]	0,0918
Studienabbruch auf Grund von unerwünschten Ereignissen	-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
AESI: Augenerkrankungen (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis und Keratitis)	1,92 [0,38; 9,74]	0,4317
AESI: Eczema herpeticum	-	0,3173
AESI: Maligne Erkrankungen	-	-
AESI: Hautinfektionen, die eine systemische Therapie erfordern	1,02 [0,15; 7,10]	0,9829
¹ Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach geografischer Region und IGA zu Baseline. AESI: <i>Adverse Event of Special Interest</i> / UE von besonderem Interesse; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Endpunktkategorie Mortalität:

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

Endpunktkategorie Morbidität:

Innerhalb der Studie ECZTRA 6 wurde die Morbidität mittels einer Vielzahl von patientenrelevanten Instrumenten erhoben: EASI, SCORAD, Juckreiz, Schlafstörungen, und POEM. Die meisten dieser Endpunkte zeigen zu Woche 16 einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des medizinischen Nutzens von Tralokinumab gegenüber dem Kontrollarm.

EASI

Im Hautscore EASI erreicht ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Tralokinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo ein EASI75- bzw. EASI90-Ansprechen, also eine Verbesserung des EASI um 75 % bzw. 90 % im Vergleich zu Baseline.

In der Studie ECZTRA 6 erreichen unter Tralokinumab 300 mg 37,1 % der Patienten gegenüber 20,2 % der Patienten im Placebo-Arm EASI75, womit sich ein relatives Risiko von 1,9 [95 %-KI: 1,17; 2,99] ergibt ($p = 0,0075$). EASI90 wird von 22,7 % der Patienten unter Tralokinumab 300 mg erreicht, während nur 7,4 % der Patienten unter Placebo in diesem Ausmaß ansprechen (RR: 3,1 [95 % KI: 1,38; 7,04], $p = 0,0035$).

SCORAD

Im kombinierten Haut- und Symptomscore SCORAD erreicht ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Tralokinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo ein SCORAD75-Ansprechen, also eine Verbesserung um 75 % im Vergleich zu Baseline.

In der Studie ECZTRA 6 erreichen zu Woche 16 unter Tralokinumab 300 mg 15,5 % der Patienten gegenüber 2,1 % der Patienten im Placebo-Arm SCORAD75, womit sich ein relatives Risiko von 7,3 [95 %-KI: 1,72; 31,34] ergibt ($p = 0,0012$).

Juckreiz

Die Studie ECZTRA 6 zeigt nach 16 Wochen für Tralokinumab 300 mg einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo ($p = 0,0141$) bezüglich der Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 1,9 [95 %-KI: 1,11; 3,21].

Die Auswertung des zweiten präspezifizierten und klinisch relevanten Schwellenwertes – einer Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline – zeigt einen numerischen Vorteil für Tralokinumab 300 mg gegenüber Placebo.

Schlafstörungen

Die Symptomatik der Schlafstörungen wurde mittels *Eczema-related-Sleep-NRS* erhoben. In der Studie ECZTRA 6 zeigt sich zu Woche 16 eine durchschnittliche Verbesserung von -3,00 Punkten unter Tralokinumab 300 mg. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gegenüber Placebo von -0,83 [95 %-KI: -1,48; -0,18] Punkten ($p = 0,013$). Die Effektstärke nach Hedges' g beträgt -0,31 [95 %-KI: -0,62; -0,01].

POEM

In der Studie ECZTRA 6 zeigen nach Behandlung mit Tralokinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Patienten zu Woche 16 eine Verbesserung des POEM, einem patientenberichteten Fragebogen zur Symptomatik der atopischen Dermatitis, um ≥ 4 Punkte (74,5 % der Patienten mit Tralokinumab 300 mg vs. 47,1 % der Patienten mit Placebo, RR: 1,6 [95 %-KI: 1,22; 2,03], $p = 0,0002$).

Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie Morbidität

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens für Tralokinumab auf Basis der Studie ECZTRA 6 zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Morbidität im Hinblick auf die Verbesserung der Hautsymptome sowie eine Verringerung weiterer krankheitsassoziiierter Symptome, wie Juckreiz und Schlafstörungen. Insgesamt ergibt sich für die jugendlichen Patienten durch die Abschwächung der Symptome der atopischen Dermatitis eine spürbare Linderung der Erkrankung.

Darüber hinaus zeigt sich auch die langfristige hohe Wirksamkeit von Tralokinumab (ggf. im Rahmen der offenen Behandlungsphase in Kombination mit TCS) sowohl in einem zwei- als auch vierwöchentlichen Dosierungsintervall über insgesamt 52 Wochen hinweg.

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Innerhalb der Studie ECZTRA 6 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen CDLQI erfasst.

CDLQI

Im CDLQI zeigt sich in der Studie ECZTRA 6 zu Woche 16 ein numerischer Vorteil im Endpunkt „Anteil der Patienten mit Erreichen von CDLQI 0/1“, also Patienten mit kaum oder nicht beeinträchtigter Lebensqualität. Hier erreichen unter Tralokinumab 300 mg 14,4 % der Patienten den genannten Endpunkt, während unter Placebo dies nur für 7,4 % der Patienten zutrifft. Damit ergibt sich ein relatives Risiko von 2,0 [95 %-KI: 0,85; 4,81].

In der Studie ECZTRA 6 zeigt sich somit – konsistent zu den deutlichen Verbesserungen der Morbidität der Patienten – auch ein Trend zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Behandlung mit Tralokinumab.

Endpunktkategorie Sicherheit:

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse der Studie ECZTRA 6 bestätigt das bereits aus früheren Studien bekannte, mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil von Tralokinumab und dessen gute Verträglichkeit.

So zeigen in der Studie ECZTRA 6 sowohl die Gesamtrate aller UE, die Gesamtrate aller SUE als auch die Gründe für Studienabbruch durch UE sowie die Auswertung der unerwünschten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Weiterhin zeigt sich, dass auch die Behandlung über 52 Wochen mit Tralokinumab (ggf. im Rahmen der offenen Behandlungsphase in Kombination mit TCS) von den Patienten gut vertragen wird.

Zusammenfassende Bewertung der Endpunktkategorie Sicherheit

In der Gesamtschau des medizinischen Nutzens für Tralokinumab auf Basis der Studie ECZTRA 6 zeigt sich ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil sowie die gute Verträglichkeit von Tralokinumab auch bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren.

Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tralokinumab

In diesem Dossier wird die beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, dargestellt. Da es sich bei der Studie ECZTRA 6 um eine placebokontrollierte Phase-III-Studie handelt, liegt somit keine direkt vergleichende Evidenz im Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Dupilumab vor. Weiterhin erfüllt weder die Studie ECZTRA 6 noch die potentielle Vergleichsstudie AD-1526 zu Dupilumab *formal* die – gemäß der Spruchpraxis des G-BA in vorangegangenen Verfahren in dieser Indikation – geforderte Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen. Somit ist auch kein indirekter Vergleich gegenüber Dupilumab nach 24 Wochen möglich.

Da zudem keine direkt vergleichenden klinischen Studien von Tralokinumab gegenüber Dupilumab an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis vorliegen, ist auch ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall nicht möglich.

Dennoch zeigt sich der medizinische Nutzen von Tralokinumab bei der Behandlung der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren in der hier vorgelegten Studie ECZTRA 6. Unter Tralokinumab erreichen die jugendlichen Patienten eine deutliche Verbesserung der Morbidität, insbesondere im Hinblick auf eine spürbare Reduktion der Hautsymptomatik und weiterer krankheitsassoziierter Symptome, wie Juckreiz und Schlafstörungen, sowie ein Trend zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt führt Tralokinumab damit bei den betroffenen Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Gleichzeitig zeichnet sich Tralokinumab durch ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aus, was insbesondere in dieser vulnerablen Patientenpopulation von größter Relevanz ist.

Zusätzlich bietet Tralokinumab als kontinuierliche systemische Therapie erstmalig im Rahmen der Zulassung nun auch für jugendliche Patienten die Option einer Reduktion des regulären, zweiwöchentlichen Dosierungsintervalls auf eine Dosis alle vier Wochen. Diese Option führt,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bei weiterhin hoher Wirksamkeit, zu einer deutlichen Verringerung der Behandlungstage im Vergleich zu den täglich oder zweiwöchentlich zu dosierenden, systemischen Behandlungsalternativen im Anwendungsgebiet.

Lange Zeit standen insbesondere für jugendliche Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis, die mit einer topischen Therapie keine ausreichende Symptomreduktion erreichten, als einzige zugelassene systemische Therapieoptionen orale Glukokortikoide oder Ciclosporin zur Verfügung. Beide Behandlungen zeigen teilweise aber schwere Nebenwirkungen und sind grundsätzlich nicht für eine kontinuierliche Behandlung geeignet. Mit der Einführung von Dupilumab in den deutschen Versorgungskontext war erstmals eine kontinuierliche systemische Therapieoption mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit verfügbar. Nachfolgend wurde dann mit Upadacitinib der erste Wirkstoff der Klasse der JAK-Inhibitoren für die Behandlung der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten zugelassen. Aktuell bestehen allerdings noch Unsicherheiten im Hinblick auf das Sicherheitsprofil der oralen JAK-Inhibitoren (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib und Abrocitinib). So hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Oktober dieses Jahres Maßnahmen empfohlen, um das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Blutgerinnsel, Krebs und schwere Infektionen bei der Anwendung dieser JAK-Inhibitoren zu minimieren. Beispielsweise sollen diese Arzneimittel bei bestimmten Patientengruppen nur dann eingesetzt werden, wenn keine Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Momentan ist daher nicht abzusehen, welchen Stellenwert diese Wirkstoffklasse schlussendlich im Therapiealgorithmus der atopischen Dermatitis, insbesondere bei den jugendlichen Patienten, einnehmen wird.

Mit Tralokinumab steht jugendlichen Patienten nun eine weitere wirksame, kontinuierlich anwendbare Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zur Verfügung. Tralokinumab bietet dabei die Möglichkeit einer Reduktion des regulären, zweiwöchentlichen Dosierungsintervalls auf eine Dosis alle vier Wochen, womit erstmals in Label implizit auch Wünsche der jugendlichen Patienten bezüglich eines verlängerten Behandlungsintervalls berücksichtigt werden können.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Wie im Rahmen dieses Dossiers dargelegt, kann in Anbetracht der verfügbaren Evidenz ein Zusatznutzen von Tralokinumab gegenüber der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt werden.

Allerdings belegt die in diesem Dossier dargestellte Studie ECZTRA 6 den medizinischen Nutzen von Tralokinumab bei der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen. Unter der Behandlung mit Tralokinumab erreichen die jugendlichen Patienten eine spürbare Verbesserung der Symptomatik – insbesondere eine deutliche Reduktion der Hautsymptome, des Juckreizes und der damit einhergehenden Schlafstörungen – sowie einen Trend zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt führt Tralokinumab damit bei den betroffenen Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

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

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

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

Tralokinumab ist zugelassen zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Der Wirkstoff Tralokinumab wird als kontinuierliche Therapie eingesetzt und kommt folglich nur bei Patienten infrage, für die eine derartige Therapieregime angezeigt ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung entspricht die Zielpopulation von Tralokinumab daher Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen.

Die Eignung für eine systemische Therapie kann dabei aus der in der deutschen Leitlinie enthaltenen Checkliste abgeleitet werden. Demnach ist eine Systemtherapie für jugendliche Patienten mit gesicherter Diagnose der atopischen Dermatitis bei Vorliegen eines relevanten objektiven Schweregrades, relevanter subjektiver Belastung sowie einem fehlenden Therapieansprechen oder fehlenden Erfolgsaussichten von topischer Medikation bzw. Phototherapie angezeigt.

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

Lange Zeit standen jugendlichen Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis, die nicht mit topischer Therapie alleine ausreichend behandelbar war, einzig nicht-kontinuierliche systemische Therapieoptionen zur Verfügung.

Mit der Einführung von Dupilumab in den deutschen Versorgungskontext war erstmals eine kontinuierliche systemische Therapieoption mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verfügbar. Nachfolgend wurde dann mit Upadacitinib der erste Wirkstoff der Klasse der JAK-Inhibitoren für die Behandlung der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten zugelassen. Aktuell bestehen allerdings noch Unsicherheiten im Hinblick auf das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren. Daher ist momentan nicht abzusehen, welchen Stellenwert diese Wirkstoffklasse schlussendlich im Therapiealgorithmus der atopischen Dermatitis, insbesondere bei den jugendlichen Patienten, einnehmen wird. Somit besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf für diese Patienten.

Mit Tralokinumab steht nun jugendlichen Patienten eine weitere wirksame, kontinuierlich anwendbare Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zur Verfügung. Tralokinumab bietet dabei die Möglichkeit einer Reduktion des regulären, zweiwöchentlichen Dosierungsintervalls auf eine Dosis alle vier Wochen, womit implizit auch Wünsche der jugendlichen Patienten bezüglich des Behandlungsintervalls berücksichtigt werden können.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	5.282 – 10.632

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Zusatznutzen gegenüber Dupilumab nicht belegt	5.282 – 10.632
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	8.601,88 €–17.269,94 € ¹
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
¹ Bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut haben, kann im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden. Zum Zeitpunkt der Erstzulassung für Erwachsene wurde basierend auf den damals verfügbaren Studiendaten für Tralokinumab prognostiziert, dass circa ein Drittel der Patienten für eine solche verringerte Applikationsfrequenz infrage kommt. Da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen als hinreichend ähnlich angesehen werden, ist davon auszugehen, dass diese Annahme auch auf jugendliche Patienten übertragen werden kann. Bei vierwöchentlicher Applikationsfrequenz ist davon auszugehen, dass der durchschnittliche Jahresverbrauch deutlich unter der in der Spanne angegebenen Obergrenze liegt.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Dupilumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	17.796,15 € ¹
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
¹ Die dargestellten Jahrestherapiekosten ergeben sich aus einer kontinuierlichen Erhaltungstherapie mit zweiwöchentlicher Applikationsfrequenz nach Fachinformation				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Dosierung

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

Die empfohlene Tralokinumab-Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren beträgt 600 mg (vier Injektionen zu je 150 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg (zwei Injektionen zu je 150 mg) alle zwei Wochen als subkutane Injektion.

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosisanpassungen für älteren Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder eingeschränkter Leberfunktion werden nicht empfohlen. Für Patienten mit hohem Körpergewicht (> 100 kg) ist eine Reduzierung der Dosierung auf alle vier Wochen möglicherweise nicht angebracht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tralokinumab bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht belegt.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

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

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

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

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

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

Gegenanzeigen

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

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