

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tralokinumab (Adtralza[®])

LEO Pharma GmbH

Modul 3 B

*Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer
Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine
kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen.*

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

Stand: 10.11.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	53
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	65
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	65
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	66
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	68
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	69
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	70
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prognose zur Entwicklung der erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis, basierend auf stabiler Prävalenz und Inzidenz	25
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-5: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-8: Zusammenfassung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	49
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	50
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	51
Tabelle 3-13: Liste der Nebenwirkungen.....	61
Tabelle 3-14: Maßnahmen zur Risikominimierung	66
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Einfluss von Interleukin-13 auf die unterschiedlichen Aspekte der atopischen Dermatitis.....	11
Abbildung 3-2: Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Jugendlichen.....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
CCR4	C-C-Chemokinrezeptor Typ 4
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
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
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
Ig	Immunglobulin
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IL	Interleukin
ILC2	Typ-2-innate-lymphoide-Zelle
IU	<i>International Unit</i>
JAK	Januskinase
NB	<i>Narrowband</i> / Schmalband
OCS	<i>Oral Corticosteroids</i> / Orale Glukokortikoide
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PO-SCORAD	Patientenorientierter <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> -Fragebogen
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PtGA	<i>Patient's Global Assessment</i>
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	<i>Topical Corticosteroids</i> / topische Glukokortikoide (synonym: topische Kortikosteroide)
Th2	Typ-2-T-Helferzelle
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	Ultraviolett(strahlung)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die erstmalige Zulassung für Tralokinumab (Adtralza®) durch die Europäische Kommission erfolgte am 17.06.2021 für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1]. In Deutschland ist Adtralza® seit dem 15.07.2021 verfügbar und stellt somit eine weitere kontinuierliche

Therapieoption für erwachsene Patientinnen und Patienten¹ mit atopischer Dermatitis dar. Die bereits in den pivotalen Studien beobachtete sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab bei der Behandlung der atopischen Dermatitis wurde in der klinischen Praxis bestätigt [2]. Mit der Zulassungserweiterung für Tralokinumab (Adtralza[®]), die am 14.10.2022 von der Europäischen Kommission erteilt wurde, steht Tralokinumab nun auch jugendlichen Patienten als wirksame, kontinuierlich anwendbare und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung [3].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Tralokinumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt festgelegt:

- Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (engl. *Topical Corticosteroids*, TCS) und/oder topischen Calcineurininhibitoren (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).

Am 27.10.2021 fand gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein G-BA-Beratungsgespräch unter der Vorgangsnummer 2021-B-283 zu Tralokinumab im hier vorliegenden Anwendungsgebiet statt. 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 [4]. Nachfolgend hat der G-BA diese zVT für jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit atopischer Dermatitis in seinem Beschluss vom 17.02.2022 zum Wirkstoff Upadacitinib bestätigt [5].

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

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.

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 – die im Abschnitt 3.1.1 benannte zVT entspricht der Festlegung des G-BA aus der Beratung vom 27. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-283) [4].

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 den vorliegenden Abschnitt wurden die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs mit der Vorgangsnummer 2021-B-283 [4], die aktuelle Fachinformation von Tralokinumab [1] sowie die Internetseite des G-BA als Quellen verwendet.

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. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza[®] 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. (2022): EUROGUIDERM GUIDELINE ON ATOPIC ECZEMA. [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.edf.one/dam/jcr:0a8bb62f-7abe-4f86-84d9-bc0a0b370efb/0_Atopic_Eczema_GL_full_version_Jun_2022_.pdf.
3. European Commission (2022): Commission Implementing Decision. [Zugriff: 24.10.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157231/dec_157231_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2021-B-283 [VERTRAULICH].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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): Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5283/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der atopischen Dermatitis

Die atopische Dermatitis – synonym auch Neurodermitis, atopisches Ekzem, endogenes Ekzem, chronisch konstitutionelles Ekzem, Asthmaekzem oder Prurigo Besnier – ist weltweit eine der häufigsten entzündlichen, chronischen Erkrankungen der Haut [1, 2]. Zentrale Pathomechanismen der atopischen Dermatitis sind Störungen der Hautbarriere sowie eine Dysregulation des Immunsystems, die zu chronischen Entzündungen der Haut führen [3, 4].

Die atopische Dermatitis tritt oft bereits im frühen Kindesalter auf, wobei bis zum Eintritt ins Erwachsenenalter die Mehrheit der Patienten durch Spontanremissionen wieder symptomfrei ist. Bis zu 30 % der frühbetroffenen Patienten leiden aber auch im Jugendalter noch an der atopischen Dermatitis [5-7]. Der Gesamtanteil an Patienten mit einer persistierenden oder im Erwachsenenalter erstmals auftretenden Erkrankung oder mit einem Wiederauftreten nach langen asymptomatischen Phasen ist dabei höher als bislang angenommen [1].

Da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen als hinreichend ähnlich angesehen werden [8], stützen sich die folgenden Ausführungen sowohl auf Erkenntnisse, die bei erwachsenen als bei jugendlichen Patienten gewonnen wurden.

Pathogenese und Ätiologie

Die genauen Ursachen der atopischen Dermatitis sind bisher nicht abschließend verstanden. Als Risikofaktoren für die Entwicklung der atopischen Dermatitis gelten eine familiäre Prädisposition für atopische Erkrankungen, verschiedene Umwelteinflüsse und eine Dysregulation des Immunsystems [1, 9-12]. Es ist nicht geklärt, ob ursächlich äußere Faktoren und die Barrierschädigung (*Outside-In*), oder eine Immundysregulation mit Entzündung (*Inside-Out*) oder eine Kombination verschiedener Faktoren beider Hypothesen zur Entstehung der atopischen Dermatitis führen [3, 13, 14].

Die Immundysregulation geht primär auf Typ-2-T-Helferzellen (Th2) und die von ihnen gebildeten Zytokine, insbesondere Interleukin-13 (IL-13), zurück [15-17]. Die Produktion und Sezernierung von IL-13 erfolgt darüber hinaus durch *type 2 innate lymphoid Cells* (ILC2), Mastzellen und Basophile [18, 19]. Hierbei konnte eine Korrelation der IL-13-Konzentration mit der Krankheitsschwere nachgewiesen werden [17, 20-24].

IL-13 spielt eine wichtige Rolle bei Entzündungen. Es stimuliert Keratinozyten zur Sekretion von Chemokinen und Zytokinen (sog. „Alarmine“) wie *Thymic Stromal Lymphopoietin*, IL-33 und IL-25, die weitere Immunzellen anlocken und so die Entzündungsreaktion verstärken [25, 26]. Diese proinflammatorischen Moleküle sorgen mittels positivem *Feedback-Loop* für eine weitere Ausschüttung von IL-4, IL-13 und IL-31 durch ILC2-Zellen, wodurch sich die atopische Dermatitis weiter verschlechtert [25-29]. Durch IL-13 und IL-4 erhöhte IgE-Spiegel führen zur Rekrutierung von Mastzellen, Basophilen und CD4⁺ CCR4⁺ T-Zellen, welche weitere proinflammatorische Zytokine sezernieren [30-32]. Unter Einfluss von IL-13 wird die Biosynthese von Lipiden und die Expression von Proteinen der Hautbarriere, wie z. B. Filaggrin, verringert, wodurch die Hautbarriere weiter geschädigt wird [31-35].

Zudem könnte IL-13 die Persistenz von Pathogenen erhöhen, da es die Produktion von antimikrobiellen Peptiden, wie z. B. β -Defensin und Cathelicidin, hemmt [28, 36]. In 80 – 100 % der Patienten mit atopischer Dermatitis kann die Besiedlung mit *S. aureus* nachgewiesen werden, während dieser Anteil bei Personen mit gesunder Haut nur 5 – 30 % beträgt [37]. Auch sind Patienten mit atopischer Dermatitis häufiger von viralen Infektionen mit z. B. Herpes-simplex-Viren betroffen. Vor allem Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis leiden oft an Ekzema herpeticatum, einer schweren Form der Infektion mit Herpes-simplex-Viren [38, 39].

IL-13 hemmt die Expression der Matrix-Metalloproteinase 13 in Fibroblasten, was den Abbau von Kollagen verlangsamt und zu erhöhten Kollageneinlagerungen (Hautverdickung) führen kann [40]. Weiterhin stimuliert IL-13 periphere, juckreizassoziierte Neuronen und aktiviert zum Juckreiz führende Signalkaskaden [41]. Von rekrutierten Mastzellen ausgeschüttete Histamine induzieren zusätzlichen Juckreiz und Schmerz [42, 43]. Es entsteht oft ein Juckreiz-Kratz-Zyklus [44, 45], der zur mechanischen Störung der Hautbarriere beiträgt, den Eintritt von Allergenen und Pathogenen ermöglicht und somit zur weiteren Immunaktivierung führt.

Die Effekte von IL-13 (Abbildung 3-1) führen somit zu einem sich selbst verstärkenden Kreislauf im Rahmen der Pathogenese der atopischen Dermatitis.

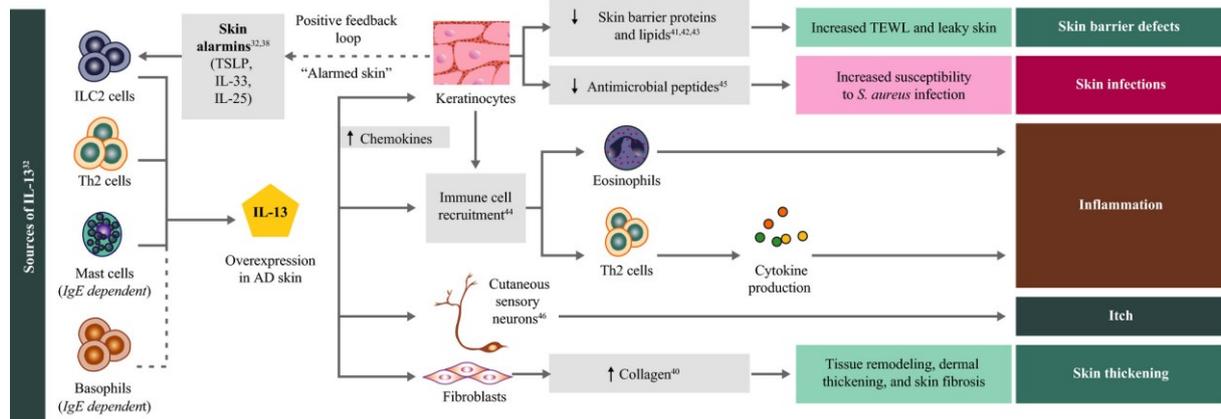


Abbildung 3-1: Einfluss von Interleukin-13 auf die unterschiedlichen Aspekte der atopischen Dermatitis.

Nach: [31]

IL: Interleukin; ILC2: *type 2 innate lymphoid cell*; IgE: Immunoglobulin E; TEWL: transepidermaler Wasserverlust; Th2: Typ-2-T-Helferzelle; TSLP: *thymic stromal lymphopoietin*

Symptome und Verlauf

Die atopische Dermatitis manifestiert sich bei Erwachsenen und Jugendlichen klinisch durch trockene Haut (Xerodermie), Rötungen (Erythema), Lichenifikation, offene, oft nässende Wunden, Schuppung und wiederkehrende ekzematöse Hautläsionen. Die Hauterscheinungen der atopischen Dermatitis können patientenindividuell sehr stark variieren und je nach Stadium und Lebensalter unterschiedlich ausgeprägt sein. Während im frühen Kindesalter in der Regel hauptsächlich Gesicht, Kopfhaut und die Streckseiten der Extremitäten Ekzeme aufweisen, findet man bei jugendlichen und erwachsenen Patienten vor allem Ekzeme in Beugen und an Händen [11, 46]. Außerdem weisen die Patienten aufgrund der geschädigten Hautbarriere eine erhöhte Gefahr bakterieller und viraler Infektionen sowie Mykosen auf [16, 47].

Gerade jugendliche Patienten empfinden die mit der atopischen Dermatitis einhergehenden, sichtbaren Läsionen als eine große Belastung [48]. Das Selbstbild der Patienten wird stark negativ durch die sichtbare Hauterkrankung geprägt. Die betroffenen Jugendlichen fühlen sich in ihren Alltagsaktivitäten durch die atopische Dermatitis eingeschränkt und ziehen sich häufig zurück [48].

Ein weiterer zentraler Aspekt der atopischen Dermatitis ist starker, oftmals als fast unerträglich beschriebener Juckreiz und häufig damit assoziierte Schlaflosigkeit bzw. Schlafstörungen [11, 49, 50]. Der Juckreiz und die damit einhergehenden Schlafstörungen beeinträchtigen die Konzentration und Leistungsfähigkeit der Jugendlichen im Alltag; Probleme in der Schule oder am Arbeitsplatz können die Folge sein [51, 52]. So weisen Kinder und Jugendliche mit atopischer Dermatitis beispielsweise ein höheres Risiko für die Entwicklung von Lernschwächen auf [51, 53].

Zusätzlich leiden Patienten mit atopischer Dermatitis oft an Komorbiditäten wie Allergien, allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und Asthma [11, 54], die wiederum die Teilhabe der jugendlichen Patienten an Alltagsaktivitäten aber auch deren berufliche Optionen weiter

einschränken können. All diese Symptome haben bedeutenden Einfluss auf die Morbidität, Lebensqualität und das psychische Wohlergehen der Betroffenen [55]. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass jugendliche Patienten mit atopischer Dermatitis ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS), von Depressionen, Angststörungen und Autismus aufweisen [56-58].

Die atopische Dermatitis ist daher global gesehen diejenige chronische Hautkrankheit, die betroffenen Patienten über viele Jahre der höchsten Belastung aussetzt [59, 60]. Insgesamt führt die atopische Dermatitis durch die teils massiven Einschränkungen bei Tätigkeiten des Alltags, sozialen Interaktionen, Freizeitgestaltung und Berufswahl insbesondere in dieser vulnerablen Lebensphase zu einem hohen Leidensdruck der jugendlichen Patienten [11, 48, 61-65].

Diagnose und Schweregradeinteilung

Die Diagnose der atopischen Dermatitis soll laut deutscher Leitlinie [11, 66] den etablierten Kriterien von Hanifin und Rajka oder den Kriterien der *UK Working-Party* folgen [50, 67]. Zudem soll mittels Differenzialdiagnose das Vorliegen anderer Ekzem-Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Die Ausprägung der atopischen Dermatitis wird in verschiedene Schweregrade (im Deutschen meist als leicht, mittelschwer und schwer bezeichnet) eingeteilt, wobei die Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten mit steigender klinischer Ausprägung zunehmen [6, 11, 68, 69]. Vor allem Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis berichten mehrheitlich von unzureichender Krankheitskontrolle und den damit verbundenen Einschränkungen an Lebensqualität [70]. Die Objektivierung des Schweregrades der atopischen Dermatitis wird mittels *Scoring Atopic Dermatitis Index* (SCORAD), *Eczema Area and Severity Index* (EASI) bzw. in klinischen Studien *Investigator's Global Assessment* (IGA, synonym *Physician's Global Assessment* (PGA)) empfohlen [11, 71, 72]. Während IGA und EASI dabei eine Objektivierung nach Hautbild bzw. Lokalisation und Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche vornehmen, fließen in den SCORAD zusätzlich subjektive Parameter des Patienten wie Juckreiz und Schlafstörungen ein. Weiterhin empfiehlt die deutsche Leitlinie, vor allem im Kontext klinischer Studien, zusätzlich Patienten-Fragebögen zur Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) und *(Children's) Dermatology Life Quality Index* ((C)DLQI) zu verwenden [11].

In den Leitlinien zur Behandlung der atopischen Dermatitis finden sich jedoch keine einheitlichen Kriterien zur Abgrenzung der Schweregrade. So geben die amerikanischen und deutschen Leitlinien keine Schwellenwerte an, ab wann eine mittelschwere oder schwere atopische Dermatitis vorliegt [11, 73]. Dagegen spricht die europäische Leitlinie bei einem SCORAD bis 25 Punkten von einer leichten, ab 25 bis 50 Punkten von einer mittelschweren und ab 50 Punkten von einer schweren Form der atopischen Dermatitis [2]. In der Literatur wird beim EASI ein Grenzwert zwischen leichter und mittelschwerer Form bei 6 bis 7 Punkten berichtet, bei einem EASI von 21 bis 23 Punkten wird die Grenze zur schwereren Form der atopischen Dermatitis angegeben [74, 75]. Klarer definiert ist der auf Einschätzung des (Prüf-)Arztes basierende IGA, der in der Regel eine Skala von 0 – 4 Punkten aufweist. Dabei

entspricht ein IGA von 3 einer mittelschweren und ein IGA von 4 einer schweren Form der atopischen Dermatitis. Auf Grund des oft schubartigen Verlaufs der Erkrankung stellt jede Schweregraderfassung eine Momentaufnahme dar.

Charakterisierung der Zielpopulation

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 [76]. 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 [77].

Die Eignung für eine systemische Therapie kann dabei aus der in der deutschen Leitlinie enthaltenen Checkliste (Abbildung 3-2) abgeleitet werden [66, 78]. 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.

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.

Behandlungsoptionen für die atopische Dermatitis

Die Behandlung der atopischen Dermatitis gemäß nationaler Leitlinie erfordert eine Vielzahl von Maßnahmen, die individuell an das Alter, den Krankheitsverlauf, die Lokalisation der Läsionen sowie den Leidensdruck des Patienten angepasst werden sollten [11, 66]. Dabei wird empfohlen, eine der klinischen Ausprägung angepasste Stufentherapie durchzuführen. Weiterhin sollten individuelle Triggerfaktoren bestmöglich aufgeklärt und vermieden werden [11, 79]. Da keine Therapie mit kurativem Anspruch zur Verfügung steht, erfolgt die Behandlung symptomatisch.

Der folgende Abschnitt stellt die wesentlichen Elemente der Stufentherapie dar.

Stufe 1: Trockene Haut

Die Basistherapie der atopischen Dermatitis besteht neben der bereits genannten Vermeidung von Provokationsfaktoren und Allergenen vor allem aus einer wirkstofffreien topischen Behandlung zur Pflege der Haut. [11].

Stufe 2: Leichte Ekzeme

Für leichte Ekzeme wird in Stufe 2 eine Therapie mit niedrig potenten topischen Glukokortikoiden (*Topical Corticosteroids*, TCS) der Klassen I und II nach europäischer Klassifikation² empfohlen. Grundsätzlich sollte der Einsatz von TCS zeitlich befristet oder als Intervalltherapie erfolgen [11]. Für empfindliche Regionen empfiehlt sich aufgrund der besseren Verträglichkeit der Einsatz von topischen Calcineurininhibitoren (TCI) wie Pimecrolimus.

Zusätzlich kann laut Leitlinie ab Stufe 2 die Behandlung mit ultraviolettem Licht erwogen werden, wobei in Deutschland die UVB-Schmalband-Therapie, UVB-Breitband-Therapie und Balneophototherapie erstattungsfähig sind. Die Phototherapie (UVA-1, UVB-Schmalband, UVB-Breitband, Balneophototherapie) kann adjuvant in akuten Krankheitsphasen bei Neurodermitis bei Patienten > 12 Jahren erwogen werden [11]. Hinsichtlich chronischer Langzeiteffekte sind die vorzeitige Hautalterung und ein möglicherweise erhöhtes karzinogenes Risiko hervorzuheben [11].

Stufe 3: Moderate Ekzeme

Patienten mit mittelschweren Ekzemen werden zusätzlich zu den bereits benannten Maßnahmen der vorherigen Stufen mit stärker potenten TCS und TCI (Tacrolimus) behandelt. Aufgrund von möglichen, oft schwerwiegenden Langzeitnebenwirkungen sollte der Einsatz von starken oder sehr starken TCS so weit wie möglich reduziert und vermieden werden. Im Gegensatz zu starken TCS weisen TCI ein günstigeres Sicherheitsprofil auf. Gemäß Fachinformation sollte Tacrolimus (0,1 % Salbe) allerdings erst ab 16 Jahren eingesetzt werden [80].

Stufe 4: Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme oder Ekzeme, die mit topischen Maßnahmen alleine nicht ausreichend behandelbar sind

In der letzten Stufe wird, falls die Ekzeme mit topischen Therapien nicht mehr ausreichend behandelbar sind, eine systemische Behandlung eingesetzt.

Die aktualisierte Leitlinie enthält eine Checkliste anhand derer die Indikationsstellung zur Systemtherapie der Stufe 4 erfolgen sollte (Abbildung 3-2) [66, 78]. Die hierfür herangezogen Kriterien sind für Jugendliche und Erwachsene identisch. Demnach ist eine Systemtherapie für jugendliche und erwachsene Patienten mit gesicherter Diagnose der atopischen Dermatitis, bei Vorliegen eines relevanten objektiven Schweregrades, relevanter subjektiver Belastung sowie

² Alternativ wird die Stärke von TCS häufig auf Basis des amerikanischen Systems oder den Arbeiten von Niedner klassifiziert

einem fehlenden Therapieansprechen oder fehlenden Erfolgsaussichten mit einer topischen Therapie bzw. Phototherapie angezeigt.

Für erwachsene Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis steht als nicht kontinuierliche Systemtherapie unter anderem Ciclosporin (Synonym: Ciclosporin A) zur Verfügung [66, 81]. Der Einsatz von Ciclosporin sollte gemäß deutscher Leitlinie aber lediglich als Kurzzeit- oder Intervalltherapie [82-84] erwogen werden. Aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen von Ciclosporin (Nephrotoxizität, hypertensive Nebenwirkungen, Erhöhung von Infektionsrisiken, erhöhtes Karzinogeneserisiko bei Langzeittherapie) sollte der Einsatz bei Jugendlichen ab 16 Jahren [85] auf schwere, therapieresistente Formen der atopischen Dermatitis limitiert werden.

Erwachsenen Patienten steht darüber hinaus als kurzfristige, für einige Tage bis wenige Wochen anzuwendende, systemische Therapieoption die Gabe von oralen Glukokortikoiden (*Oral Corticosteroids*, OCS) zur Verfügung. OCS zeichnen sich durch einen schnellen Wirkeintritt aus, so dass sie zur Unterbrechung von akuten Schüben mit Anschlussbehandlung dienen können [66, 86-88]. Die systemische Behandlung mit OCS kann jedoch mit starken Nebenwirkungen verbunden sein [87, 89, 90]. Zudem tritt häufig ein Rebound-Effekt, also eine Verschlechterung des Therapieeffekts nach Absetzen der Therapie, auf [88, 91]. OCS sind formal auch für Jugendliche zugelassen. Allerdings soll aufgrund der Nebenwirkungen (insbesondere die Wachstumshemmung) lediglich die kurzfristige Schubtherapie bei jugendlichen Patienten mit schweren Formen der atopischen Dermatitis erwogen werden [66].

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Jugendlichen

Gemäß der gültigen AWMF-Leitlinie zur Neurodermitis besteht bei **mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis (Atopischer Dermatitis)** die Indikation für eine Systemtherapie. Für die Einleitung oder Fortführung einer Systemtherapie sind die folgenden Kriterien zu prüfen:

1. Allgemeine Voraussetzungen für die Systemtherapie		Ja	Nein
1	Alter ≥ 12 Jahre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	Diagnose Klinisch gesicherte Neurodermitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie		Ja	Nein
A	Relevanter objektiver Schweregrad Liegt vor, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Schweregrad (PGA) mind. 3 auf einer 5-teiligen Skala <i>oder</i> • EASI >15 <i>oder</i> • SCORAD >40 / oSCORAD >20 <i>oder</i> • Therapierefraktär befallene Körperoberfläche (BSA) von >10% <i>oder</i> • Therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven/sichtbaren Arealen <i>oder</i> • Hohe Frequenz von Schüben (>10/J.) unter derzeitiger Therapie 	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B	Relevante subjektive Belastung Liegt vor, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • cDLQI/DLQI >10 <i>oder</i> • Pruritus >6 (auf VAS oder NRS von 0-10) <i>oder</i> • Relevante Störung des Nachtschlafes wg. Pruritus/Ekzem 	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C	Fehlendes Therapie-Ansprechen Andere Maßnahmen als Systemtherapie sind nicht hinreichend, da mindestens eines der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • Kein hinreichendes Ansprechen auf leitliniengerechte Lokalthherapie <i>oder</i> • Keine Aussicht auf Erfolg mit ausschließlich lokalen Maßnahmen <i>oder</i> • Jugendliche/r hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten <ul style="list-style-type: none"> ○ Kontraindikation / kein Ansprechen / Wirkverlust / NW 	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Schlussfolgerungen		Ja	Nein
D	→ Die Indikation für eine Systemtherapie ist gegeben, da jeweils mind. ein Kriterium aus A, B und C zutrifft:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
E	→ Folgende zugelassene Systemtherapeutika sind wegen bereits aufgetretener oder zu erwartender Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen oder fehlender Nutzenerwartung <u>nicht</u> indiziert: _____		
F	→ Schriftliche Einwilligung eingeholt (Ablage Krankenakte)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
G	→ Therapieeinleitung mit: _____		

Augustin M., Hamelmann E., Kopp M., Nemat K., Ott H., von Kiedrowski R., Werfel T. 2021
www.awmf.org (S2k Leitlinie Update 2021)

Abbildung 3-2: Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Jugendlichen.

Quelle: [78]

BSA: *Body Surface Area*; CDLQI: *Children's Dermatology life quality index*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; oSCORAD: *objektiver SCORAD*; PGA: *Physician Global Assessment*; SCORAD: *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*

Kontinuierliche Systemtherapie in der atopischen Dermatitis

Seit September 2017 ist mit Dupilumab (Dupixent®) das erste Biologikum zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis zugelassen [92, 93]. Der monoklonale Antikörper Dupilumab bindet dabei die IL-4-Rezeptoruntereinheit alpha (IL-4R α), wodurch die Signaltransduktionswege sowohl von IL-4 als auch von IL-13 blockiert werden [92, 94-96]. Die Applikation erfolgt mittels subkutaner Injektion. In mehreren Studien konnte die Wirksamkeit von Dupilumab belegt werden [97-99].

Dupilumab durchlief bis heute 3 Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis [100-102]. In der Population der Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, stellte der G-BA für Dupilumab einen „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ fest [8]. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA jeweils ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie festgelegt, wobei der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel zu berücksichtigen war [8].

Im Vergleich zu den bereits beschriebenen nicht-kontinuierlichen Systemtherapien weist Dupilumab nur wenige und leichte Nebenwirkungen auf. In den klinischen Studien wurde hauptsächlich ein erhöhtes Auftreten von Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und die Entstehung bzw. Verschlimmerung von Augenerkrankungen, wie nicht-infektiöser Konjunktivitis beobachtet. Die nationale Leitlinie empfiehlt daher die Anwendung von Dupilumab zur Therapie von Patienten mit chronischer, mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die mit topischer Medikation alleine nicht ausreichend behandelbar sind [66]. Dabei kann Dupilumab auch in Kombination mit TCS oder TCI angewendet werden, wobei die Anwendungsdauer des Biologikums gemäß Zulassung nicht limitiert ist [92].

Im Oktober 2020 wurde mit Baricitinib (Olumiant®) der erste Wirkstoff aus der Klasse der Januskinase-(JAK-)Inhibitoren zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zugelassen [103]. Die Nutzenbewertung in der Indikation atopische Dermatitis erfolgte im Mai 2021 [104]. Baricitinib hemmt JAK1 und JAK2 innerhalb der Zelle und verhindert somit die Signaltransduktion verschiedener, vorgelagerter Rezeptoren. In klinischen Studien konnte die Wirksamkeit als Monotherapie oder in Kombination mit TCS gezeigt werden. Es handelt sich um eine kontinuierliche Therapie bei der die Einnahme der Tabletten einmal täglich erfolgt [103]. Bisher ist Baricitinib lediglich für erwachsene, nicht aber für jugendliche Patienten zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen [103].

Einen weiteren Vertreter aus der Klasse der JAK-Inhibitoren stellt Upadacitinib dar. Gemäß Fachinformation ist Upadacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen, indiziert [105]. Die Dosierung von Upadacitinib (Rinvoq®) zur Behandlung der atopischen Dermatitis beträgt abhängig vom individuellen Krankheitsbild für Erwachsene

15 mg bzw. 30 mg einmal täglich. Für Patienten ab 65 Jahren sowie für Jugendliche beträgt die empfohlene Dosis jeweils 15 mg einmal täglich [105]. Die Nutzenbewertung in der Indikation der atopischen Dermatitis wurde im Februar 2022 abgeschlossen [106].

Seit Dezember 2021 steht Abrocitinib (Cibinqo®) in der Klasse der JAK-Inhibitoren zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zur Verfügung [107]. Die Nutzenbewertung für Abrocitinib wurde im Juli 2022 abgeschlossen [108].

Gegenstand intensiver Diskussionen ist aktuell das allgemeine Sicherheitsprofil der Wirkstoffklasse der JAK-Inhibitoren. So wurde eine Überprüfung der Sicherheit der oralen JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib, Tofacitinib und Filgotinib) durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) im Februar 2022 begonnen [109]. Im Oktober dieses Jahres hat der PRAC nun 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 [110].

Therapieoptionen in der Zielpopulation:

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.

Seit der Einführung von Dupilumab in den deutschen Versorgungskontext steht jugendlichen Patienten erstmalig auch eine kontinuierliche systemische Therapieoption mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit zur Verfügung. Dupilumab stellt einen deutlichen Fortschritt für die Versorgung jugendlicher Patienten mit atopischer Dermatitis dar, wobei nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf für diese Patienten verbleibt.

Im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen zeigt Dupilumab eine signifikant höhere Ansprechrate. In der placebokontrollierten Studie AD-1526 erreichen nach 16 Wochen Behandlung mit Dupilumab 45,1 % der Patienten den primären Endpunkt EASI75 und 15,9 % der jugendlichen Patienten einen SCORAD75, also eine 75%ige Verbesserung des Wertes auf der entsprechenden Skala im Vergleich zum Ausgangswert [111]. Dennoch weist ein relevanter Anteil an Patienten nach wie vor ein fehlendes oder unzureichendes Ansprechen auf.

Upadacitinib ist bisher der einzige Vertreter der JAK-Inhibitoren, der zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten zugelassen ist [105]. Aktuell bestehen allerdings noch Unsicherheiten im Hinblick auf das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren [109, 110].

Die genannten Punkte zeigen, dass für jugendliche Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis, die nicht mit topischer Therapie alleine ausreichend

behandelbar ist, weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an kontinuierlich anwendbaren Therapieoptionen besteht.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tralokinumab

Mit Tralokinumab (Adtralza®) steht seit Juni 2021 neben Dupilumab ein weiteres Biologikum zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis zur Verfügung [76]. Die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab hat sich mittlerweile auch langfristig bestätigt [112, 113]. Mit der Zulassungserweiterung für Tralokinumab, die am 14.10.2022 von der Europäischen Kommission erteilt wurde, kann Tralokinumab nun auch bei jugendlichen Patienten als wirksame, kontinuierlich anwendbare und gut verträgliche Therapieoption eingesetzt werden [114].

Mehrere kontrollierte klinische Studien konnten die gute und langfristige Wirksamkeit von Tralokinumab sowohl als Monotherapie [115, 116] wie auch in Kombination mit TCS oder TCI [117, 118] bei Erwachsenen und Jugendlichen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis belegen.

Dabei konnte nach 16 Wochen Behandlung mit Tralokinumab eine Verbesserung der Morbidität und Lebensqualität gezeigt werden. In über einem Drittel der jugendlichen Patienten verbesserte sich das per EASI ausgewertete Hautbild im Vergleich zu Baseline um mindestens 75 % (EASI75) und damit signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (siehe Modul 4B, Ergebnisse der Studie ECZTRA 6). In vielen Fällen zeigte sich ein Ansprechen bereits in den ersten Behandlungswochen.

Dieser Therapieerfolg (EASI75), blieb auch im weiteren Studienverlauf bei vielen Patienten erhalten. So war dieser bei etwa der Hälfte der jugendlichen Patienten bis zum Behandlungsende in Woche 52 zu beobachten.

Oftmals können auch Patienten, die innerhalb der ersten 16 Wochen kein ausreichendes Ansprechen zeigen, von der weiteren Behandlung mit Tralokinumab profitieren. So zeigt über die Hälfte der jugendlichen Patienten, die zu Woche 16 kein Ansprechen – definiert durch einen IGA von 0 oder 1 und/oder Erreichen des EASI75 – aufwiesen, zu Woche 52 sehr wohl ein erfolgreiches Ansprechen. Zudem zeigte sich bei vielen jugendlichen Patienten mit erfolgreichem Ansprechen zu Woche 16 eine weitere Verbesserung des Hautbildes (EASI90).

Dabei weist Tralokinumab, sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit TCS, eine gute Verträglichkeit und ein mit den Kontrollarmen vergleichbares Sicherheitsprofil sowohl bei der Behandlung von erwachsenen als auch von jugendlichen Patienten auf. Die überwiegende Mehrheit der dokumentierten unerwünschten Ereignisse in der Studie ECZTRA 6 wurde vom Prüfarzt als „mild“ oder „moderat“ klassifiziert, gleichzeitig traten nur wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Die am häufigsten genannten *Preferred Terms* für unerwünschte Ereignisse in allen Studienarmen waren „virale Infektion der oberen Atemwege“ und „Dermatitis atopisch“.

Zusätzlich bietet Tralokinumab als kontinuierliche systemische Therapie erstmalig im Rahmen der Zulassung die Option einer Reduktion des regulären, zweiwöchentlichen Dosierungsintervalls auf eine Dosis alle vier Wochen. Diese Reduktion ist sowohl für die erwachsenen als auch für die jugendlichen Patienten möglich. Dies kann bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers erwogen werden [76], womit implizit auch Wünsche der Patienten diesbezüglich Berücksichtigung finden können. Diese Option führt, bei weiterhin hoher Wirksamkeit, zu einer deutlichen Verringerung der Behandlungstage im Vergleich zu den täglich oder zweiwöchentlich zu dosierenden, systemischen Behandlungsalternativen im Anwendungsgebiet.

Somit stellt Tralokinumab eine wirksame, kontinuierlich anwendbare Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen und jugendlichen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar.

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.

Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen in Deutschland

Die gemessene Prävalenz der atopischen Dermatitis weist sowohl bei Jugendlichen wie auch bei Erwachsenen eine hohe Variabilität zwischen verschiedenen Regionen und Studien auf.

Eine internationale, webbasierte Querschnittserhebung zu insgesamt 65.651 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren, die in insgesamt 18 Ländern (Kanada, USA, Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Mexiko, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien, Israel, Saudi-Arabien, Türkei, Vereinigte Arabische Emirate, Russland, Japan, Taiwan) durchgeführt wurde, ergab eine Ein-Jahres-Prävalenz von 2,7 % (Israel) bis 20,1 % (Brasilien). In der Altersgruppe der 12- bis < 18-Jährigen lag die ermittelte Ein-Jahres-Prävalenz zwischen 12,0 % in Israel und 49,5 % in den Vereinigten Arabischen Emiraten. Über alle untersuchten Länder hinweg wurde in dieser Altersgruppe eine Ein-Jahres-Prävalenz von 14,8 % berechnet [119]. Für Deutschland liegen ebenfalls im Rahmen dieser Studie erhobene Daten vor. Hier ergab sich eine Ein-Jahres-Prävalenz von 8,7 % bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren. Die Diagnose der atopischen Dermatitis erfolgte in dieser Studie gemäß den

Kriterien der *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* [120] sowie zusätzlich basierend auf der Bestätigung der Patienten bzw. deren Eltern, dass die entsprechende Diagnose bereits zuvor von einem Arzt gestellt wurde [119].

Darüber hinaus liegen für Deutschland weitere, im Folgenden chronologisch nach Untersuchungszeitraum sortierte, Studien und Untersuchungen mit Angaben zu Punkt- bzw. Ein-Jahres-Prävalenz vor.

- Eine Analyse von deutschen Routinedaten der Gmünder Ersatzkasse von 2009 ermittelte eine Ein-Jahres-Prävalenz von 8,7 % bei Jugendlichen im Alter von 11 bis 13 Jahren bzw. von 7,3 % bei den Jugendlichen von 14 bis 18 Jahren, wobei eine ambulante oder stationäre L20-Diagnose nach *International-Classification-of-Diseases (ICD)-10*-Kodierung vorliegen musste. In dieser Analyse wurden insgesamt 293.181 Kinder und Jugendliche eingeschlossen [121].
- In der frühen Nutzenbewertung zu Dupilumab ermittelt der Hersteller die Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen basierend auf einer Krankenkassen-Routinedaten-Analyse mit einer Stichprobe von 36.931 jugendlichen Versicherten im Alter von 12 bis 17 Jahren im Zeitraum von 2012 bis 2015. Zum Einschluss in die Prävalenzberechnung mussten Patienten mindestens zwei ambulante L20-Diagnosen nach ICD-10-Kodierung in zwei Quartalen oder eine stationäre L20-Diagnose als Haupt-, Neben- oder Fachabteilungsdiagnose aufweisen. Nach Standardisierung der Einflussgrößen Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppe durch Daten des Statistischen Bundesamtes ermittelt der Hersteller eine standardisierte Prävalenz von 3,85 % bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren [122].
- Weiterhin liegen Daten der zweiten Folgeerhebung der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS Welle 2), die von September 2014 bis August 2017 vom Robert Koch-Institut durchgeführt wurde, vor [123]. Im Rahmen dieser Erhebung wurden Angaben zur Lebenszeit- sowie zur Ein-Jahres-Prävalenz allergischer Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen in Deutschland ermittelt. In der Indikation der atopischen Dermatitis wurden Daten von insgesamt 14.722 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ausgewertet. In der Altersgruppe der Jugendlichen zwischen 11 bis 13 Jahren ergab sich eine Ein-Jahres-Prävalenz von 5,5 %, in der Altersgruppe der 14- bis 17-Jährigen lag diese bei 5,1 %.
- Eine Erhebung auf Basis der Versichertenpopulation der Techniker Krankenkasse von 2019 ermittelt eine Ein-Jahres-Prävalenz von 9,4 % für Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren und eine Ein-Jahres-Prävalenz von 5,5 % in der Gruppe der 15- bis < 20-Jährigen [124, 125]. Betrachtet werden alle im genannten Jahr durchgängig Versicherten der Techniker Krankenkasse mit stationärer oder ambulanter L20-Diagnose.

Zusammenfassend liegen damit Ergebnisse zur Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen in Deutschland zwischen 3,85 % und 9,4 % vor. Die Erhebungen neueren Datums

bewegen sich dabei jedoch eher im unteren Teil dieser Spanne. Da sich die verschiedenen Untersuchungen auf Grund der Methodik – insbesondere Erhebungsmethode, Diagnosekriterien, Angabe von Punkt- oder Ein-Jahres-Prävalenz, Definition von Altersklassen, Zeitraum und Zeitpunkt der Durchführung – voneinander unterscheiden, können die Ergebnisse nicht unmittelbar untereinander übertragen werden.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen

Weibliche Jugendliche sind häufiger von atopischer Dermatitis betroffen als männliche Jugendliche. Eine internationale, webbasierte Querschnittserhebung zu insgesamt 65.651 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis < 18 Jahren ergab eine Ein-Jahres-Prävalenz von 8,2 % bzw. 8,8 % für die männlichen und weiblichen Studienteilnehmer [119]. Diese Ergebnisse werden durch die Daten des Robert Koch-Instituts, die im Rahmen der KiGGS Welle 2 erhoben wurden, bestätigt [123]. In dieser Studie beträgt die Prävalenz der atopischen Dermatitis in der Altersgruppe der 11- bis 13-Jährigen bei den weiblichen Jugendlichen 5,7 % und bei den männlichen Jugendlichen 5,2 %. Auch in der Altersgruppe der 14- bis 17-Jährigen sind mehr weibliche als männliche Jugendliche betroffen. So liegt die ermittelte Prävalenz der atopischen Dermatitis bei den männlichen Jugendlichen bei 4,2 %, während weibliche Jugendliche mit 6,0 % häufiger betroffen sind [126].

Auch die Analyse auf Basis der Versicherten der Techniker Krankenkasse ermittelt einen höheren Anteil von atopischer Dermatitis betroffener weiblichen Jugendlichen (6,29 %) im Vergleich zu männlichen Jugendlichen (4,77 %) in der Altersgruppe der 15- bis 20-Jährigen [124, 125].

Schweregrade der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen

Genau wie die Prävalenz unterliegen Angaben zum Schweregrad der von atopischer Dermatitis betroffenen jugendlichen Patienten je nach Erhebungsinstrument und Methode Schwankungen. In der bereits herangezogenen Publikation mit webbasierter Querschnittserhebung [119] wurde der Schweregrad mit Hilfe des *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) sowie des *Patient Global Assessment* (PtGA) erfasst. Die Schweregrade (leicht, mittelschwer, schwer) wurden dabei mit entsprechenden Schwellenwerten (POEM: 0 – 7, 8 – 16 und > 16; PtGA: Selbsteinschätzung leicht, mittelschwer, schwer) abgegrenzt. Die Auswertung des POEM ergab dabei, dass 37,9 % von einer milden Verlaufsform betroffen sind, während 54,5 % bzw. 7,7 % eine mittelschwere bzw. schwere atopische Dermatitis aufweisen. Die Auswertung des PtGA liefert ähnliche Ergebnisse. Hier ergab sich für 55,6 % der jugendlichen Patienten ein milder Verlauf. Dagegen wurde bei 36,6 % bzw. 7,7 % ein mittelschwerer bzw. schwerer Verlauf beobachtet.

Im Rahmen der Erhebung auf Basis der Versichertenpopulation der Techniker Krankenkasse wurde bei rund 10 % der unter 20-Jährigen mit atopischer Dermatitis eine schwere Verlaufsform festgestellt [124, 125]. Ein schwerer Verlauf wurde dabei definiert als Vorliegen einer stationären Krankenhausbehandlung, Verordnung von systemischen Arzneimitteln oder Arbeitsunfähigkeitstagen (wobei Kinder keine Arbeitsunfähigkeit aufweisen).

Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist auf Grund der unterschiedlichen Methoden und Arten der Erhebung nur bedingt gegeben und es zeigen sich Unterschiede. Grundsätzlich lässt sich jedoch festhalten, dass ein großer Teil der Patienten an einer mittelschweren bis schweren Ausprägung leidet.

Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen in Deutschland

Zur Inzidenz der atopischen Dermatitis von jugendlichen Patienten in Deutschland liegen kaum Daten vor. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Dupilumab [122] wurde auf Basis der Krankenkassen-Routinedaten-Analyse von 2008 bis 2015 die Inzidenz bei den Jugendlichen ermittelt. Dabei wurden nur Patienten gezählt, die im 8. Jahr nach sieben diagnosefreien Jahren eine stationäre oder zwei ambulante L20-Diagnosen nach ICD-10-Code erhalten haben. Auf dieser Basis ergab sich eine Inzidenz von 0,409 % (95 %-KI: 0,369; 0,449).

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden deutsche Teilnehmer der *International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II* (ISAAC Phase II) weiter begleitet. Die Studie ermittelte eine Inzidenz der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten von 1,7 % im Alter von 16 bis 20 Jahren [127].

Die bisher verfügbaren Angaben zur Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen sind stark limitiert. Anhand der hier vorliegenden Ergebnisse ergibt sich eine Spanne der Inzidenz der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten von 0,409 % bis 1,7 %.

Unsicherheit der Schätzung

Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich zwar um eine chronische Erkrankung, diese zeigt jedoch einen schubartigen Verlauf und damit starke, teils saisonale Schwankungen [11], wobei zusätzlich starke regionale Unterschiede der Prävalenz zu beobachten sind [69]. Daher ergeben sich die folgenden Unsicherheitsfaktoren:

Prävalenz

Analyse von Krankenkassen-Routinedaten:

- Unsicherheiten zur Prävalenz ergeben sich aus der Aktualität der Daten, da die ersten Erhebungen aus dem Jahr 2009 [121] mit höherer Unsicherheit behaftet sind als aktuellere Daten [124, 125].
- Zur Analyse der Krankenkassen-Routinedaten werden in den Quellen abweichende Methodiken, z. B. zur Anzahl der notwendigen Diagnosen nach ICD-10-Kodierung verwendet.

- Einige der Studien nutzen Stichproben mit einem starken Fokus auf spezifische, eher regionale Krankenkassen und enthalten damit potentiell einen Bias der geografischen Region [121].

Auswertungen von Registern und krankheitsspezifischen Erhebungen:

- Die Studien weisen mögliche Unsicherheiten aufgrund der untersuchten Stichprobengröße auf.
- Zudem besteht gegebenenfalls ein Selektionsbias durch variierende Einschlusskriterien und Zielpopulationen. So suchen Patienten mit mildereren Ausprägungen der atopischen Dermatitis möglicherweise seltener Ärzte auf und sind damit in Befragungen unterrepräsentiert.
- In den Publikationen werden verschiedene Unterteilungen hinsichtlich der Altersklassen vorgenommen. Daher sind die Ergebnisse der Prävalenzen, die für unterschiedliche Altersklassen aufgeschlüsselt sind, nur bedingt miteinander vergleichbar.
- Innerhalb der Erhebungen werden verschiedene Diagnosekriterien der atopischen Dermatitis, eine unterschiedliche Art der Erfassung (Interview, Fragebogen, durch Patient/Erziehungsberechtigte, durch Arzt) und variierende Symptomskalen verwendet.
- Zusätzlich ergeben sich Unsicherheiten auf Basis der unterschiedlichen verwendeten Skalen und Methodiken, welche aus dem Fehlen von allgemeingültigen Kriterien zur Abgrenzung der Schweregrade resultieren. Dennoch stellen die dargestellten Werte die bestmögliche verfügbare Evidenz als Grundlage einer Schätzung dar.

Verschiedene Quellen zur Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen in Deutschland ergeben eine Spanne von 3,85 % bis 9,4 %.

Inzidenz

Angaben zur Inzidenz liegen nur aus zwei Quellen [122, 127] vor und sind somit mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden.

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.

Veränderung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland in den nächsten 5 Jahren

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts hat die Prävalenz der atopischen Dermatitis bei den Jugendlichen ein Plateau erreicht, nachdem der bis in die 1990er Jahre beobachtete Anstieg der

Prävalenz von allergischen Erkrankungen zum Stillstand gekommen zu sein scheint [123, 126, 128]. Dies wird auch durch die Erhebung auf Basis der Versicherten der Techniker Krankenkasse bestätigt, in der sich die Prävalenz zwischen 2016 und 2019 nur unwesentlich änderte [124]. Daher wird im vorliegenden Dossier von einer gleichbleibenden Prävalenz und stabilen Inzidenz innerhalb der oben genannten Spannen für alle Folgejahre ausgegangen. Die Anzahl an jugendlichen Patienten mit atopischer Dermatitis wird daher vor allem durch die allgemeine Bevölkerungsentwicklung bestimmt, dem die aktuelle Prognose des Statistischen Bundesamtes zu Grunde gelegt werden kann [129]. Damit lässt sich für die Jahre 2022 bis 2027 die in Tabelle 3-1 dargestellte Entwicklung erwarten.

Tabelle 3-1: Prognose zur Entwicklung der erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis, basierend auf stabiler Prävalenz und Inzidenz

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Gesamtbevölkerung¹ 12 bis < 18 Jahre [Mio]	4,467	4,464	4,486	4,495	4,524	4,585
Prävalenz	Konstante Prävalenz zwischen 3,85 % bis 9,4 %					
Inzidenz	Konstante Inzidenz zwischen 0,409 % bis 1,7 %					
¹ Basierend auf den aktuellen Prognosen des Statistischen Bundesamtes: 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung – Variante 1: Moderate Entwicklung bei niedrigem Wanderungssaldo (G2L2W1) [129]						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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).

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tralokinumab (Adtralza®): Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	6.276 – 12.669	5.282 – 10.632

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 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.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Tralokinumab ergibt sich aus den bereits vorliegenden Beschlüssen des G-BA im Anwendungsgebiet (Wirkstoffe Dupilumab und Upadacitinib) [101, 106].

Im Dossier der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab wurden auf Basis einer Routinedatenanalyse jugendliche Patienten von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ermittelt, für die eine systemische Therapie angezeigt ist [122]. Dazu wurden aus einer Stichprobe von 98.259 GKV-Versicherten (Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren im Jahr 2015) im Zeitraum 2011 – 2015 diejenigen Patienten betrachtet, die im Jahr 2015 mindestens zwei ambulante oder eine stationäre L20-Diagnose aufwiesen. Zudem wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen im dritten oder vierten Quartal 2015 und mindestens einmal in 2011, 2012 oder 2013 die Diagnose der atopischen Dermatitis gestellt wurde. Die resultierenden 2.498 Patienten wurden auf Basis ihrer rezeptpflichtigen Verordnungen in verschiedene Therapie- und Therapiesubklassen eingeordnet. Am Ende ergibt sich eine hochgerechnete Anzahl von 5.282 – 10.632 GKV-Versicherten in der Zielpopulation, die auch in den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab und Upadacitinib aufgegriffen wurden [101, 106].

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Tralokinumab wird daher der Festlegung des G-BA bezüglich der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gefolgt [101, 106], womit sich die in Tabelle 3-2 genannten Werte ergeben.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 3-3: 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
Tralokinumab (Adtralza®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Zusatznutzen gegenüber Dupilumab nicht belegt	5.282 – 10.632

Aus dem Studienpool von Tralokinumab kann nur die Studie ECZTRA 6 für die Patientenpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren mit atopischer Dermatitis herangezogen werden. 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 [8, 111]. 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 [130].

In diesem Dossier wird daher die die Studie ECZTRA 6 als beste verfügbare Evidenz für Tralokinumab im Anwendungsgebiet dargestellt und für die Ableitung eines medizinischen Nutzens herangezogen.

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

Die Herleitung der Größe der Zielpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 beschrieben und basiert auf den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung der Wirkstoffe Dupilumab sowie Upadacitinib und deren Beschlüssen.

Die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens ergeben sich aus den in Modul 4A dargestellten Ergebnissen.

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.

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes sowie zum therapeutischen Bedarf wurden Quellen entnommen, die aus einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed stammen. Zusätzliche Informationen zum Krankheitsbild und zur Therapie der atopischen Dermatitis wurden deutschen und internationalen Leitlinien entnommen, die über die Seite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (www.awmf.org) sowie einer freien Internetsuche identifiziert wurden. Die Suche wurde im Oktober 2020 durchgeführt und letztmalig im September 2022 aktualisiert.

Informationen zu den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln wurden den identifizierten Leitlinien, der Seite www.fachinfo.de sowie dem Arzneimittelinformationssystem AMIce (www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/) entnommen.

Quellen zu Prävalenz und Inzidenz wurden per orientierender Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed mit den Suchbegriffen (in unterschiedlichen Schreibweisen) identifiziert: Neurodermitis, atopische Dermatitis, *atopic dermatitis*, *atopic eczema*, *epidemiology*, *prevalence*, *incidence*. Zusätzlich zu den Internetseiten des gemeinsamen Bundesausschusses und des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen wurden auch die Internetseiten verschiedener Krankenkassen (www.barmer.de; www.aok.de; www.tk.de; www.dak.de), des Bundesamtes für Soziale Sicherung (www.bundesamtsozialesicherung.de), des Robert Koch-Instituts (www.rki.de) sowie der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) durchsucht. Die Suche wurde im Oktober 2020 durchgeführt und letztmalig im September 2022 aktualisiert.

Für Angaben zum Anteil der gesetzlich Krankenversicherten sowie Prognosen der Bevölkerungszahl wurden die Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (www.bundesgesundheitsministerium.de) und des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) verwendet.

Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation entstammen früheren Beschlüssen des G-BA im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis [101, 106].

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

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. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD (2018): Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*; 4(1):1-20.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(5):657-82.
3. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield LF (2017): Atopic dermatitis: pathogenesis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 36(3):100-3.
4. Boguniewicz M, Leung DY (2011): Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological reviews*; 242(1):233-46.
5. Avena-Woods C (2017): Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*; 23(8):115-23.
6. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR (2018): Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 120(1):10-22 e2.
7. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI (2016): Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*; 75(4):681-7.e11.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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). [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf.
9. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G (2019): The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *Biomed Res Int*; 2019:1-11.
10. Peng W, Novak N (2015): Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*; 45(3):566-74.
11. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0], AWMF-Registernummer: 013-027. [Zugriff: 03.06.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html>.
12. Nutten S (2015): Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*; 66:8-16.
13. Silverberg JI, Kantor R (2017): The Role of Interleukins 4 and/or 13 in the Pathophysiology and Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*; 35(3):327-34.
14. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. (2016): Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 138(2):336-49.

15. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2019): Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*; 143(1):1-11.
16. Weidinger S, Novak N (2016): Atopic dermatitis. *Lancet*; 387(10023):1109-22.
17. Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N, et al. (2019): Atopic Dermatitis Is an IL-13-Dominant Disease with Greater Molecular Heterogeneity Compared to Psoriasis. *J Invest Dermatol*; 139(7):1480-9.
18. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD (2016): Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature reviews Drug discovery*; 15(1):35-50.
19. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH (2017): Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert review of clinical immunology*; 13(5):425-37.
20. Tazawa T, Sugiura H, Sugiura Y, Uehara M (2004): Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. *Archives of dermatological research*; 295(11):459-64.
21. Czarnowicki T, Gonzalez J, Shemer A, Malajian D, Xu H, Zheng X, et al. (2015): Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating T_H2/T_C2 and T_H22/T_C22 , but not T_H17/T_C17 , cells within the skin-homing T-cell population. *J Allergy Clin Immunol*; 136(1):104-15 e7.
22. Koppes SA, Brans R, Ljubojevic Hadzavdic S, Frings-Dresen MH, Rustemeyer T, Kezic S (2016): Stratum Corneum Tape Stripping: Monitoring of Inflammatory Mediators in Atopic Dermatitis Patients Using Topical Therapy. *Int Arch Allergy Immunol*; 170(3):187-93.
23. Szegedi K, Lutter R, Res PC, Bos JD, Luiten RM, Kezic S, et al. (2015): Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 29(11):2136-44.
24. Sanyal RD, Pavel AB, Glickman J, Chan TC, Zheng X, Zhang N, et al. (2019): Atopic dermatitis in African American patients is T_H2/T_H22 -skewed with T_H1/T_H17 attenuation. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 122(1):99-110 e6.
25. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. (2013): A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med*; 210(13):2939-50.
26. Bao K, Reinhardt RL (2015): The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*; 75(1):25-37.
27. Chieosilapatham P, Ogawa H, Niyonsaba F (2017): Current insights into the role of human beta-defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*; 190(2):155-66.
28. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. (2003): Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*; 171(6):3262-9.
29. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H (2017): Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Experimental dermatology*; 26(11):989-98.
30. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. (2017): Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*; 66(3):398-403.
31. Bieber T (2020): Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*; 75(1):54-62.

32. Purwar R, Werfel T, Wittmann M (2006): IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T cells: possible role in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*; 126(5):1043-51.
33. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, Dyjack N, Rios C, Jung J, et al. (2018): Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI insight*; 3(4):1-15.
34. Furue K, Ito T, Tsuji G, Ulzii D, Vu YH, Kido-Nakahara M, et al. (2019): The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology*; 158(4):281-6.
35. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. (2007): Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*; 120(1):150-5.
36. Albanesi C, Fairchild HR, Madonna S, Scarponi C, De Pita O, Leung DY, et al. (2007): IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF-alpha- and IFN-gamma-induced beta-defensin expression through STAT-6, suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1, and SOCS-3. *J Immunol*; 179(2):984-92.
37. Breuer K, Kapp A, Werfel T (2001): Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy*; 56(11):1034-41.
38. Chen X, Anstey AV, Bugert JJ (2013): Molluscum contagiosum virus infection. *Lancet Infect Dis*; 13(10):877-88.
39. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY (2020): The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 126(1):1-9.
40. Moriya C, Jinnin M, Yamane K, Maruo K, Muchemwa FC, Igata T, et al. (2011): Expression of matrix metalloproteinase-13 is controlled by IL-13 via PI3K/Akt3 and PKC-delta in normal human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*; 131(3):655-61.
41. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. (2017): Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*; 171(1):217-28.
42. Broadbent JL (1955): Observations on histamine-induced pruritus and pain. *Br J Pharmacol Chemother*; 10(2):183-5.
43. Shim WS, Oh U (2008): Histamine-induced itch and its relationship with pain. *Molecular pain*; 4 (29):1-6.
44. Rinaldi G (2019): The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms. *Dermatol Pract Concept*; 9(2):90-7.
45. Murota H, Katayama I (2017): Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int*; 66(1):8-13.
46. Spergel JM, Paller AS (2003): Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*; 112(6):118-27.
47. Bieber T (2008): Atopic dermatitis. *N Engl J Med*; 358(14):1483-94.
48. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. (2006): Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 118(1):226-32.
49. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M (2011): Management of itch in atopic dermatitis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 30(2):71-86.
50. Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica*:44-7.
51. Wan J, Mitra N, Hooper SR, Hoffstad OJ, Margolis DJ (2021): Association of Atopic Dermatitis Severity With Learning Disability in Children. *JAMA Dermatol*; 157(6):651-7.

52. Riis JL, Vestergaard C, Deleuran MS, Olsen M (2016): Childhood atopic dermatitis and risk of attention deficit/hyperactivity disorder: A cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 138(2):608-10.
53. Wan J, Shin DB, Gelfand JM (2020): Association between atopic dermatitis and learning disability in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*; 8(8):2808-10.
54. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J (2014): Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. *Allergy*; 69(1):37-45.
55. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, et al. (2002): Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *International journal of dermatology*; 41(3):151-8.
56. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL (2013): Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 131(2):428-33.
57. Silverberg JI (2019): Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 123(2):144-51.
58. Lee S, Shin A (2017): Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: the 2013 Korean Youth Risk Behavior Survey. *BMC Psychiatry*; 17(1):3.
59. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. (2012): Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*; 380(9859):2197-223.
60. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. (2012): Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*; 380(9859):2163-96.
61. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. (2016): Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*; 74(3):491-8.
62. Norreslet LB, Ebbehoj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T (2018): The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(1):23-38.
63. Radon K, Nowak D, Vogelberg C, Rueff F (2016): Career Advice for Young Allergy Patients. *Deutsches Arzteblatt international*; 113:519-24.
64. Chernyshov PV (2016): Stigmatization and self-perception in children with atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*; 9:159-66.
65. Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W (2008): Experiences of appearance-related teasing and bullying in skin diseases and their psychological sequelae: results of a qualitative study. *Scand J Caring Sci*; 22(3):430-6.
66. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2020): Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k, AWMF-Registernummer: 013-027. [Zugriff: 21.06.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html>.
67. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. (1994): The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*; 131(3):383-96.

68. Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM, et al. (2012): Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci*; 27(11):1327-32.
69. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. (2018): Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*; 73(6):1284-93.
70. Wei W, Anderson P, Gadkari A, Blackburn S, Moon R, Piercy J, et al. (2018): Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. *The Journal of dermatology*; 45(2):150-7.
71. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M (2001): The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Experimental dermatology*; 10(1):11-8.
72. European Task Force on Atopic Dermatitis (1993): Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*; 186(1):23-31.
73. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*; 70(2):338-51.
74. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL (2015): What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*; 172(5):1353-7.
75. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. (2017): Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*; 177(5):1316-21.
76. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2021-B-283 [VERTRAULICH].
78. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M, Nemat K, Ott H, Kiedrowski R, et al. (2021): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Jugendlichen. [Zugriff: 08.02.2022]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-027CL2_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2022-01.pdf.
79. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. (2006): Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol*; 118(1):152-69.
80. LEO Pharma A/S (2002): Protopic® 0,1 % Salbe; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
81. Mylan Germany GmbH (2008): Ciclosporin dura Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 06.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
82. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, Rosenbach T, Ruzicka T, Sebastian M, et al. (2009): Cyclosporine therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*; 7(5):474-9.

83. Granlund H, Erkko P, Sinisalo M, Reitamo S (1995): Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *Br J Dermatol*; 132(1):106-12.
84. Kim JE, Shin JM, Ko JY, Ro YS (2016): Importance of concomitant topical therapy in moderate-to-severe atopic dermatitis treated with cyclosporine. *Dermatol Ther*; 29(2):120-5.
85. Hexal AG (2002): Ciclosporin HEXAL® Kapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
86. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, et al. (2018): Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*; 178(3):768-75.
87. Megna M, Napolitano M, Patrino C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, et al. (2017): Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 7(1):1-23.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Gesundheitsinformation.de - Neurodermitis, Lichttherapie und Medikamente zum Einnehmen. [Zugriff: 07.10.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-und-medikamente-zum-einnehmen.2257.de.html?part=behandlung-ge>.
89. Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, Silverberg JI (2018): A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*; 78(4):733-40 e11.
90. Simon D, Bieber T (2014): Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy*; 69(1):46-55.
91. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. (2010): Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*; 162(3):661-8.
92. Sanofi-Aventis Groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
93. Sanofi-Aventis Groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
94. Hershey GK (2003): IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J Allergy Clin Immunol*; 111(4):677-90.
95. McCormick SM, Heller NM (2015): Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling. *Cytokine*; 75(1):38-50.
96. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E (2015): Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*; 7(10):1043-58.
97. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. (2016): Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*; 375(24):2335-48.
98. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. (2018): Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*; 178(5):1083-101.
99. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. (2017): Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with

- dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 389(10086):2287-303.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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; Verfahrensnummer D-328. [Zugriff: 12.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
 101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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). [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf.
 102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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, 6–11 Jahre). [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4909/2021-07-01_AM-RL-XII_Dupilumab_D-621_BAnz.pdf.
 103. Eli Lilly Nederland B. V. (2017): Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 104. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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); Verfahrensnummer D-599. [Zugriff: 17.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599.pdf.
 105. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 06.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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): Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5283/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712.pdf.
 107. Pfizer Europe MA EEIG (2021): Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 06.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abrocitinib (Atopische Dermatitis); Verfahrensnummer D-771. [Zugriff: 07.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771.pdf.

109. European Medicines Agency (EMA) (2022): EMA starts safety review of Janus kinase inhibitors for inflammatory disorders. [Zugriff: 13.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-review-started_en.pdf.
110. European Medicines Agency (EMA) (2022): EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. [Zugriff: 01.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf.
111. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Atopische Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen) – Modul 4 C. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3302/2019-08-28_Modul4C_Dupilumab.pdf.
112. Blauvelt A, Langley RG, Lacour JP, Toth D, Laquer V, Beissert S, et al. (2022): Long-term 2-year safety and efficacy of tralokinumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Interim analysis of the ECZTEND open-label extension trial. *J Am Acad Dermatol*; 87(4):815-24.
113. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. (2022): EUROGUIDERM GUIDELINE ON ATOPIC ECZEMA. [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.edf.one/dam/jcr:0a8bb62f-7abe-4f86-84d9-bc0a0b370efb/0_Atopic_Eczema_GL_full_version_Jun_2022_.pdf.
114. European Commission (2022): Commission Implementing Decision. [Zugriff: 24.10.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157231/dec_157231_en.pdf.
115. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. (2021): Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*; 184(3):437-49.
116. LEO Pharma A/S (2021): Clinical trial report: Tralokinumab monotherapy for adolescent subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab trial no. 6) [VERTRAULICH].
117. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. (2021): Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*; 184(3):450-63.
118. Gutermuth J, Pink AE, Worm M, Soldbro L, Bjerregård Øland C, Weidinger S (2022): Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol*; 186(3):440-52.
119. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. (2021): Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 126(4):417-28.e2.
120. Asher M, Keil U, Anderson H, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. (1995): International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *European Respiratory Journal*; 8(3):483-91.
121. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, et al. (2015): Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*; 231(1):35-40.

122. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Atopische Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen) – Modul 3 C. [Zugriff: 28.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3301/2019-08-28_Modul3C_Dupilumab.pdf.
123. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M (2018): Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland–Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring*;3-18.
124. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K, Techniker Krankenkasse (2021): Neurodermitisreport - Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2016 bis 2019. [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2099726/179615dc18521208dce8c3c1992e776a/neurodermitisreport-2021-langfassung-data.pdf>.
125. Hagenström K, Sauer K, Mohr N, Dettmann M, Glaeske G, Petersen J, et al. (2021): Prevalence and Medications of Atopic Dermatitis in Germany: Claims Data Analysis. *Clin Epidemiol*; 13:593-602.
126. Robert Koch-Institut, Destatis (2015): Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gesundheit in Deutschland. [Zugriff: 14.09.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile.
127. Peters AS, Kellberger J, Vogelberg C, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G, et al. (2010): Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*; 126(3):590-5.e3.
128. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt*; 56:698–706.
129. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019): 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-01#abreadcrumb>.
130. LEO Pharma GmbH (2021): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tralokinumab (Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen) – Modul 4 A. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4952/2021_07_14_Modul4A_Tralokinumab.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient 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 3-4 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 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Tralokinumab				
Tralokinumab (Adtralza®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Einmal alle zwei Wochen ^{1,2} oder einmal alle vier Wochen ^{1,2}	13 – 26,1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dupilumab				
Dupilumab (Dupixent®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Einmal alle zwei Wochen ²	26,1	1
<p>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 [1]. 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 [2], ist davon auszugehen, dass diese Annahme auch auf jugendliche Patienten übertragen werden kann.</p> <p>² Es handelt sich hierbei um die Erhaltungsdosis. In den ersten Wochen kann das Dosierungsschema laut Fachinformation von diesen Angaben abweichen [1, 3, 4]. Da es sich hier jedoch um eine Dauertherapie mit langfristigen Charakter handelt, wird nur die Erhaltungsdosis berücksichtigt.</p> <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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zugrundeliegende Informationen hinsichtlich Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [1, 3, 4].

Zu bewertendes Arzneimittel

Tralokinumab (Adtralza®)

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Tralokinumab als subkutane Injektion einmal alle zwei Wochen. 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 [1]. 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 [2], ist davon auszugehen, dass diese Annahme auch auf jugendliche Patienten übertragen werden kann.

In der Fachinformation ist keine maximale Therapiedauer angegeben, daher wird die Behandlung mit Tralokinumab als Dauertherapie betrachtet. Für die vierwöchentliche Anwendung ergeben sich in einem Kalenderjahr mit 365 Tagen somit 13 Behandlungen bzw. Behandlungstage (= 365 Tage/28 Tage), für die zweiwöchentliche Anwendung hingegen insgesamt 26,1 Behandlungen bzw. Behandlungstage (= 365 Tage/14 Tage).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dupilumab (Dupixent®)

Die Applikation von Dupilumab erfolgt gemäß Fachinformation bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis als subkutane Injektion einmal alle zwei Wochen [3, 4].

Die Angaben in der Fachinformation legen keine maximale Therapiedauer fest, somit wird die Behandlung mit Dupilumab als Dauertherapie betrachtet. Auf ein Kalenderjahr mit 365 Tagen bezogen ergeben sich somit 26,1 Behandlungen und Behandlungstage (= 365 Tage/14 Tage).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-4). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel: Tralokinumab			
Tralokinumab (Adtralza®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Einmal alle zwei Wochen ^{1,2} oder einmal alle vier Wochen ^{1,2}	13 – 26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dupilumab			
Dupilumab (Dupixent®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Einmal alle zwei Wochen ²	26,1
<p>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 [1]. 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 [2], ist davon auszugehen, dass diese Annahme auch auf jugendliche Patienten übertragen werden kann.</p> <p>² Es handelt sich hierbei um die Erhaltungsdosis. In den ersten Wochen kann das Dosierungsschema laut Fachinformation von diesen Angaben abweichen [1, 3, 4]. Da es sich hier jedoch um eine Dauertherapie mit langfristigem Charakter handelt, wird nur die Erhaltungsdosis berücksichtigt.</p> <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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
Zu bewertendes Arzneimittel: Tralokinumab				
Tralokinumab (Adtralza®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	13 – 26,1 ^{1,2}	300 mg	3.900 mg (\cong 26 Fertigspritzen à 150 mg) – 7.830 mg (\cong 52,2 Fertigspritzen à 150 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dupilumab				
Dupilumab (Dupixent®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	26,1 ²	200 mg – 300 mg	5.220 mg (\cong 26,1 Fertigspritzen à 200 mg) – 7.830 mg (\cong 26,1 Fertigspritzen à 300 mg)
<p>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 [1]. 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 [2], ist davon auszugehen, dass diese Annahme auch auf jugendliche Patienten übertragen werden kann.</p> <p>² Es handelt sich hierbei um die Erhaltungsdosis. In den ersten Wochen kann das Dosierungsschema laut Fachinformation von diesen Angaben abweichen [1, 3, 4]. Da es sich hier jedoch um eine Dauertherapie mit langfristigem Charakter handelt, wird nur die Erhaltungsdosis berücksichtigt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des in Tabelle 3-6 angegebenen Jahresdurchschnittsverbrauchs für den jeweiligen Wirkstoff ergibt sich aus der Fachinformation, hier insbesondere aus den empfohlenen Angaben zu Behandlungsmodus, Dosierung und den Behandlungstagen pro Patient pro Jahr.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tralokinumab (Adtralza®)

Die Initialdosis beträgt 600 mg (vier Injektionen zu je 150 mg), gefolgt von 300 mg (zwei Injektionen zu je 150 mg) alle zwei Wochen [1]. Die Initialdosis wird bei Betrachtung des Verbrauchs im Folgenden nicht berücksichtigt, da sie nur einmalig zu Therapiebeginn verabreicht wird. Bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut haben, kann im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung von 300 mg (zwei Injektionen zu je 150 mg) alle vier Wochen erwogen werden [1]. 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 [2], ist davon auszugehen, dass diese Annahme auch auf jugendliche Patienten übertragen werden kann.

Bei einer jährlichen Anzahl von 13 bis 26,1 Behandlungstagen ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 26 Fertigspritzen à 150 mg (jährlicher Verbrauch in Summe: 3.900 mg) bis 52,2 Fertigspritzen à 150 mg (jährlicher Verbrauch in Summe: 7.830 mg). Aufgrund der Spanne bzw. des erwarteten Anteils von Patienten mit vierwöchentlichem Behandlungsintervall ist bei Betrachtung der Gesamtpopulation aller Tralokinumab-Patienten von einem durchschnittlichen Jahresverbrauch auszugehen, der deutlich unterhalb der aufgeführten oberen Grenze von 7.830 mg pro Jahr liegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dupilumab (Dupixent®)

Die Behandlung mit Dupilumab sieht eine empfohlene Initialdosis von 400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg) für Patienten mit Körpergewicht unter 60 kg vor, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen als Erhaltungsdosis. Für Patienten mit einem Körpergewicht ab 60 kg wird laut Fachinformation eine Initialdosis von 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von einer zweiwöchentlichen Erhaltungsdosis von 300 mg empfohlen [3, 4]. Die Initialdosis wird nicht berücksichtigt, da diese nur einmalig zu Therapiebeginn verabreicht wird.

Bei 26,1 Behandlungstagen ergibt sich in einem Kalenderjahr somit ein jährlicher Verbrauch von 26,1 Fertigspritzen à 200 mg (für Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg) bzw. 300 mg (für Patienten mit einem Körpergewicht ab 60 kg). In Summe ergibt sich so ein jährlicher Verbrauch von 5.220 mg – 7.830 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-7 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 3-7: 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
Zu bewertendes Arzneimittel: Tralokinumab		
Tralokinumab (Adtralza®)	ADTRALZA 150 mg 12 St 150 mg PZN: 17394747 AVP: 4.208,95 €	3.970,10 € [1,77 € ^a]; 237,08 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dupilumab		
Dupilumab (Dupixent®)	DUPIXENT 200 mg 6 St 200 mg PZN: 14350169 AVP: 4.337,25 €	4.091,07 € [1,77 € ^a]; 244,41 € ^b]
Dupilumab (Dupixent®)	DUPIXENT 300 mg 6 St 300 mg PZN: 14350181 AVP: 4.337,25 €	4.091,07 € [1,77 € ^a]; 244,41 € ^b]
a) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b) Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.3.1 Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die in Tabelle 3-7 angegebenen Preise sind auf Ebene der Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dargestellt. In diesem Fall werden, sofern zutreffend, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

Diese gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Für die Berechnung und Darstellung der Jahrestherapiekosten werden die Apothekenverkaufspreise der Lauer-Taxe (Preisabfrage für alle medikamentösen Therapien erfolgte am 01.11.2022 aus der Lauer-Taxe) verwendet.

Die Kalkulation der Jahrestherapiekosten erfolgt unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für die GKV, also auf Grundlage der Packung und Packungsgrößenkombination, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch (falls eine Spanne vorliegt) am kostengünstigsten realisiert.

3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-8: Zusammenfassung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ²	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Tralokinumab				
Tralokinumab (Adtralza [®])	Adtralza [®] 12 St 150 mg	3.970,10 €	2,16 Packungen ³	8.601,88 €
			4,35 Packungen ⁴	17.269,94 €
Arzneimittelkosten Tralokinumab:			8.601,88 € – 17.269,94 € ¹	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ²	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dupilumab				
Dupilumab (Dupixent®)	Dupixent® 6 St 200 mg	4.091,07 €	4,35 Packungen	17.796,15 €
	Dupixent® 6 St 300 mg	4.091,07 €	4,35 Packungen	17.796,15 €
	Arzneimittelkosten Dupilumab:			17.796,15 €
<p>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 [1]. 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 [2], ist davon auszugehen, dass diese Annahme auch auf jugendliche Patienten übertragen werden kann.</p> <p>² Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt auf Basis des ungerundeten Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in Packungen.</p> <p>³ 26 Fertigspritzen à 150 mg pro Jahr (siehe Tabelle 3-6)/ 1 Packung mit 12 Stück = 2,16 Packungen</p> <p>⁴ 52,2 Fertigspritzen à 150 mg pro Jahr (siehe Tabelle 3-6)/ 1 Packung mit 12 Stück = 4,35 Packungen</p>				

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 3-9 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 3-9: 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
Zu bewertendes Arzneimittel: Tralokinumab				
Tralokinumab (Adtralza®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen		Entfällt	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dupilumab				
Dupilumab (Dupixent®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen		Entfällt	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-9 aufgeführten Angaben beziehen sich auf § 4 Abs. 8 AM-NutzenV, laut dem die Aufstellung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation darzustellen sind, wenn regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Die Vorgaben des G-BA sehen hierzu vor, lediglich Kosten aufzuführen, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Somit werden z. B. ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation (wie beispielsweise Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolges oder des Krankheitsverlaufes sowie für Routineuntersuchungen und ärztliche Honorarleistungen nicht berücksichtigt.

Analog zum Vorgehen in den Tragenden Gründen des G-BA-Beschlusses zu Tralokinumab (6. Januar 2022) und unter Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie angerechnet [5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 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 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da keine Kosten angegeben wurden, entfällt hier die Begründung der Angaben mitsamt Nennung möglicher Quellen.

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (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 3-11: 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
Zu bewertendes Arzneimittel: Tralokinumab			
Tralokinumab (Adtralza®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen		Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dupilumab			
Dupilumab (Dupixent®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen		Entfällt

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: 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
Zu bewertendes Arzneimittel: Tralokinumab					
Tralokinumab (Adtralza®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	8.601,88 €	-	-	8.601,88 €
		- 17.269,94 € ¹			-
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dupilumab					
Dupilumab (Dupixent®)	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	17.796,15 €	-	-	17.796,15 €
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 [1]. 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 [2], ist davon auszugehen, dass diese Annahme auch auf jugendliche Patienten übertragen werden kann.					

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.

Die Therapielandschaft der atopischen Dermatitis befindet sich aktuell im Wandel. Mit Zulassung des monoklonalen Antikörpers Dupilumab im Jahr 2017 für erwachsene Patienten sowie nachfolgend auch für jugendliche Patienten sowie Kinder in den Jahren 2019 bzw. 2020 wurde erstmals seit Einführung der topischen Calcineurininhibitoren Anfang der 2000er ein deutlicher Fortschritt in der Therapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis erreicht. Seitdem ist ein kontinuierlicher Anstieg der Verschreibungszahlen von Dupilumab in Deutschland zu beobachten.

Zudem wurden kürzlich mit Baricitinib, Upadacitinib und Abrocitinib verschiedene Wirkstoffe der Klasse der JAK-Inhibitoren für das Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis zugelassen [6-8]. Dabei ist Upadacitinib bisher der einzige Vertreter der JAK-Inhibitoren, der auch zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten zugelassen ist [7]. Aktuell bestehen allerdings Unsicherheiten im Hinblick auf das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren. So wurde eine Überprüfung der Sicherheit der oralen JAK-Inhibitoren (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib und Abrocitinib) durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) im Februar 2022 begonnen [9]. Im Oktober dieses Jahres hat der PRAC nun 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 [10]. Als weitere neue Wirkstoffe werden monoklonale Antikörper wie Lebrikizumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopische Dermatitis erwartet.

Aufgrund dieser Entwicklungen kann die weitere Versorgungssituation in Deutschland nur mit Unsicherheit prognostiziert werden. Grundsätzlich ist jedoch zu erwarten, dass sowohl die modernen, hochwirksamen, nebenwirkungsarmen und langfristig anwendbaren Biologika als auch die *Small Molecules* den Therapiealgorithmus nachhaltig verändern werden.

Für Tralokinumab ist davon auszugehen, dass alle jugendlichen Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis für eine Behandlung in Frage kommen, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist. Tralokinumab ist lediglich bei Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder einen der enthaltenen Hilfsstoffe kontraindiziert [1]. Es liegen keine Angaben vor, die eine Schätzung der Zahl der Patienten mit Kontraindikationen ermöglichen. In der Studie ECZTRA 6 wurden Gesamtabbruchraten von etwa 3,1 % bis 5,1 % unter Therapie mit Tralokinumab beobachtet [11]. Es ist folglich davon auszugehen, dass auch im klinischen Alltag etwa 5 % der jugendlichen Patienten die Behandlung mit Tralokinumab abbrechen.

Eine verlässliche Prognose zur Entwicklung des Anwendungsgebietes der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und den damit verbundenen Versorgungsanteilen von Tralokinumab ist aus den genannten Gründen zum aktuellen Zeitpunkt nicht valide möglich. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der letztendliche Versorgungsanteil von Tralokinumab unterhalb der Größe der Zielpopulation liegt.

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.

Ein deutlicher Einfluss auf die angegebenen Jahrestherapiekosten ist von der Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit verringerter Applikationsfrequenz (300 mg Tralokinumab alle vier Wochen) zu erwarten. Diese kann bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers erwogen werden [1]. 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 [2], ist davon auszugehen, dass diese Annahme auch auf jugendliche Patienten übertragen werden kann. Daher ist bei Betrachtung aller Tralokinumab-Patienten von durchschnittlichen Jahrestherapiekosten deutlich unterhalb der in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Obergrenze auszugehen.

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.

Informationen zu den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln inklusive Behandlungsmodus und Verbrauch wurden dem Arzneimittel-Informationssystem des Portals PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/) sowie der Seite www.fachinfo.de entnommen. Zudem wurden frühere Beschlüsse und deren Tragende Gründe auf der Website des G-BA (www.g-ba.de/) berücksichtigt.

Die Informationen zu Kosten und Packungsgrößen der Arzneimittel entstammen der Datenbank des ABDA-Artikelstamms und entsprechen dem Stand vom 01.11.2022.

Informationen zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf früheren Beschlüssen des G-BA (www.g-ba.de) im Anwendungsgebiet und der Fachinformation zu Tralokinumab.

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. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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). [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf.
3. Sanofi-Aventis Groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Sanofi-Aventis Groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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). [Zugriff: 14.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8159/2022-01-06_AM-RL-XII_Tralokinumab_D-710_TrG.pdf.
6. Eli Lilly Nederland B. V. (2017): Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 06.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Pfizer Europe MA EEIG (2021): Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 06.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. European Medicines Agency (EMA) (2022): EMA starts safety review of Janus kinase inhibitors for inflammatory disorders. [Zugriff: 13.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-review-started_en.pdf.
10. European Medicines Agency (EMA) (2022): EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. [Zugriff: 01.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf.
11. LEO Pharma A/S (2020): Updated Clinical Trial Protocol – LP0162-1334 (ECZTRA 6): Tralokinumab monotherapy for adolescent subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab trial no. 6) – Version 7.0 [VERTRAULICH].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, soll die Verabreichung so schnell wie möglich nachgeholt werden. Danach ist die Dosierung zum regulär geplanten Zeitpunkt wiederaufzunehmen.

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)***

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen begrenzte Daten bei Patienten > 75 Jahre vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion liegen nur sehr begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion liegen nur sehr begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Hohes Körpergewicht

Bei Patienten mit hohem Körpergewicht (> 100 kg), die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, ist eine Reduzierung der Dosierung auf alle vier Wochen möglicherweise nicht angebracht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

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. Eine ausführliche Gebrauchsanweisung ist am Ende der Packungsbeilage enthalten.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Wenn eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, soll die Anwendung von Tralokinumab beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Bindehautentzündung

Patienten, die mit Tralokinumab behandelt werden und eine Bindehautentzündung entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, sollten sich einer augenärztlichen Untersuchung unterziehen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Helminthose

Patienten mit bekannter Helminthose wurden von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob Tralokinumab die Immunantwort auf eine Helminthose durch Inhibition des IL-13-Signalwegs beeinflusst.

Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind vor Einleitung der Tralokinumab-Therapie zu behandeln. Wenn sich Patienten während der Tralokinumab-Therapie infizieren und auf eine Behandlung der Helminthose nicht ansprechen, ist die Behandlung mit Tralokinumab zu unterbrechen, bis die Infektion abgeklungen ist.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Tralokinumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind. Die Immunantworten auf Tetanus-Totimpfstoff und Meningokokken-Impfstoff wurden untersucht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Tralokinumab den Impfstatus der Patienten mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen gemäß den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 150-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von Tralokinumab mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen wurden nicht untersucht.

Die Immunantworten auf Totimpfstoffe wurden in einer Studie in Erwachsenen mit atopischer Dermatitis untersucht, die mit einer Anfangsdosis von 600 mg (vier 150 mg Injektionen), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion verabreicht, behandelt wurden. Nach einer 12-wöchigen Anwendung von Tralokinumab wurden die Patienten mit einem Tdap(Tetanus-Diphtherie-azelluläre Pertussis)-Kombinationsimpfstoff sowie einem Meningokokkenimpfstoff geimpft und die Immunantworten nach 4 Wochen beurteilt. Die Antikörperantworten auf sowohl den Tetanusimpfstoff als auch den Meningokokkenimpfstoff waren bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich. In der Studie wurden keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Tralokinumab beobachtet. Daher können mit Tralokinumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte Impfstoffe oder Totimpfstoffe erhalten.

Für Informationen zu Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Die Wirkungen von Tralokinumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten wurden nicht untersucht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tralokinumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, eine Anwendung von Tralokinumab während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tralokinumab in die Muttermilch übergeht oder nach Einnahme systemisch absorbiert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tralokinumab verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane sowie die Anzahl, Motilität und Morphologie von Spermien (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Erwachsene

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege (23,4 %; hauptsächlich als Erkältung gemeldet), Reaktionen an der Injektionsstelle (7,2 %), Konjunktivitis (5,4 %) sowie allergische Konjunktivitis (2,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In gepoolten Daten aus 5 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (ECZTRA 1, ECZTRA 2 und ECZTRA 3, eine Dosisfindungsstudie und eine Impfstoff-Ansprechstudie) wurden 1 991 Teilnehmer mit subkutanen Tralokinumab-Injektionen mit oder ohne begleitende topische Kortikosteroide behandelt. Insgesamt wurden 807 Patienten mindestens 1 Jahr mit Tralokinumab behandelt.

In Tabelle 3-13 sind die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß folgender Kategorien aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeiten basieren auf dem Zeitraum der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen der gepoolten Daten aus 5 Studien in der atopische Dermatitis-Population.

Tabelle 3-13: Liste der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Häufig	Infektionen der oberen Atemwege Konjunktivitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich	Konjunktivitis allergisch Keratitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Langzeitsicherheit von Tralokinumab wurde in 2 Monotherapie-Studien über bis zu 52 Wochen und in einer Kombinationsstudie mit topischen Kortikosteroiden über bis zu 32 Wochen untersucht. Das Sicherheitsprofil von Tralokinumab bis Woche 52 bzw. Woche 32 stimmte mit dem Sicherheitsprofil überein, das bis Woche 16 beobachtet wurde.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Konjunktivitis und verwandte Ereignisse

Konjunktivitis trat bei Patienten mit atopischer Dermatitis in den gepoolten Daten aus 5 Studien während der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen unter Tralokinumab häufiger auf (5,4 %) als unter Placebo (1,9 %). Konjunktivitis wurde häufiger bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis berichtet als bei Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, sowohl in der Tralokinumab-Gruppe (6,0 vs. 3,3 % während der Initialbehandlung) als auch in der Placebo-Gruppe (2,2 vs. 0,8 % während der Initialbehandlung). Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis innerhalb des Behandlungszeitraums ab oder war am Abklingen.

Keratitis wurde bei 0,5 % der mit Tralokinumab Behandelten während der Initialbehandlung berichtet. Die Hälfte dieser Ereignisse wurde als Keratokonjunktivitis eingestuft. Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend und von leichtem oder mäßigem Schweregrad und keines führte zum Behandlungsabbruch.

Eosinophilie

Eosinophilie als unerwünschte Reaktion wurde unter Tralokinumab in 1,3 % der Patienten und unter Placebo in 0,3 % der Patienten während der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen berichtet (gepoolte Daten aus 5 Studien). Bei Patienten, die mit Tralokinumab behandelt wurden, kam es im Durchschnitt zu einem höheren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber Baseline als bei Patienten unter Placebo. Eosinophilie (≥ 5.000 Zellen/ μl) wurde während der Initialbehandlung bei 1,2 % der mit Tralokinumab behandelten Patienten und bei 0,3 % der Patienten unter Placebo festgestellt. Dieser Anstieg bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten war jedoch nur vorübergehend, und die durchschnittlichen Eosinophilenzahlen gingen unter fortgeführter Behandlung auf Baseline zurück. Das Sicherheitsprofil für Patienten mit Eosinophilie war mit dem aller Patienten vergleichbar.

Eczema Herpeticum

Eczema herpeticum wurde bei 0,3 % der mit Tralokinumab behandelten Patienten und bei 1,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe während der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen berichtet (gepoolte Daten aus 5 Studien zu atopischer Dermatitis). Über alle Behandlungszeiträume (gepoolte Daten aus 5 Studien) waren alle in der Tralokinumab-Gruppe berichteten Fälle von Eczema herpeticum nicht schwerwiegend, kein Fall war schwer und nur ein Ereignis führte zum dauerhaften Abbruch der Behandlung.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann auch Tralokinumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

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

In ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 und der Studie zur Impfantwort betrug die Inzidenz von ADA-Reaktionen im Zeitraum bis zu 16 Wochen 1,4 % bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten und 1,3 % bei Patienten unter Placebo. Neutralisierende Antikörper wurden bei 0,1 % der Patienten unter Tralokinumab und bei 0,2 % der Patienten unter Placebo beobachtet.

Über alle Studienzeiträume betrug die Inzidenz von ADA-Reaktionen bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten 4,6 %; 0,9 % hatten anhaltende ADA-Reaktionen und 1,0 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen und Rötung) traten während der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen bei Patienten, die Tralokinumab erhielten, häufiger (7,2 %) im Vergleich zu Placebo (3,0 %) auf (gepoolte Daten aus 5 Studien). Über alle Behandlungszeiträume der 5 atopische Dermatitis-Studien war die überwiegende Mehrzahl (99 %) der Reaktionen an der Injektionsstelle leicht oder mäßig und nur wenige (< 1 %) Patienten brachen die Behandlung mit Tralokinumab ab. Die meisten Reaktionen an der

Injektionsstelle waren von kurzer Dauer. Etwa 76 % der Ereignisse klangen innerhalb von 1 bis 5 Tagen ab.

Jugendliche

Die Sicherheit von Tralokinumab wurde im Rahmen einer Studie mit 289 Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (ECZTRA 6) beurteilt. Das Sicherheitsprofil von Tralokinumab bei diesen Patienten, die über den Zeitraum der Initialbehandlung von 16 Wochen und den Langzeit-Zeitraum von 52 Wochen beobachtet wurden, war dem Sicherheitsprofil aus Studien mit erwachsenen Teilnehmern ähnlich.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In der Studie mit jugendlichen Teilnehmern trat während der Initialbehandlung von 16 Wochen bei 1,0 % der mit Tralokinumab behandelten Patienten mit atopischer Dermatitis und bei keinem Patienten unter Placebo eine Konjunktivitis auf. Allergische Konjunktivitis trat bei Jugendlichen mit atopischer Dermatitis während der Initialbehandlung von 16 Wochen unter Tralokinumab ähnlich häufig auf (2,1 %) wie unter Placebo (2,1 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut (Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0 Fax: +49 6103 77 1234 Website: www.pei.de) anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Tralokinumab. In klinischen Studien mit Tralokinumab wurden einzelne intravenöse Dosen von bis zu 30 mg/kg und mehrere subkutane Dosen von 600 mg alle 2 Wochen über 12 Wochen gut vertragen.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen für höchstens 14 Tage innerhalb der Haltbarkeitsdauer bei Raumtemperatur bis 25 °C aufbewahrt werden, ohne in dieser Zeit erneut

gekühlt zu werden. Nicht über 25 °C lagern. Wenn der Umkarton dauerhaft aus dem Kühlschrank entnommen werden muss, soll das Datum der Entnahme aus der Kühlung auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss Adtralza® innerhalb von 14 Tagen verbraucht oder entsorgt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml (150 mg) Lösung in einer Fertigspritze aus silikonisiertem Klarglas Typ 1 mit einer ½ Zoll langen, dünnwandigen 27-Gauge-Edelstahlkanüle, einem Elastomer-Kolbenstopfen, vergrößerter Fingerauflage und Nadelschutz.

Packungsgröße:

- 2 Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 4 (2 Packungen zu je 2) Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 12 (6 Packungen zu je 2) Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung soll klar bis opaleszent und farblos bis blassgelb sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält. Die Fertigspritze darf nicht verwendet werden, wenn sie beschädigt ist oder auf eine harte Oberfläche gefallen ist.

Nachdem die Fertigspritzen mit Adtralza® aus dem Kühlschrank genommen wurden, sollen sie vor der Injektion 30 Minuten lang Zimmertemperatur annehmen.

Adtralza® enthält eine sterile Injektionslösung. In der Fertigspritze verbliebene, nicht verwendete Reste des Arzneimittels sind zu entsorgen.

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

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [2]. Die Behandlung soll von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung der atopischen Dermatitis erfahren ist [1].

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und in der europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt [2].

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

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Adtralza[®] liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

Nicht zutreffend – für Adtralza[®] liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses von Tralokinumab wurden die folgenden Maßnahmen (Tabelle 3-14) zur Risikominimierung veröffentlicht [3, 4].

Tabelle 3-14: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Maßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung
Konjunktivitis	<p><u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Bekanntmachung an Ärzte und Patienten, dass Konjunktivitis eine häufig beobachtete unerwünschte Nebenwirkung darstellt und dass Patienten, die unter Behandlung mit Tralokinumab eine Konjunktivitis entwickeln, welche sich unter Standardtherapie nicht auflöst, einen Augenarzt aufsuchen sollen. Entsprechende Hinweise sind in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation sowie in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage zu finden.</p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine</p>	<p><u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Keine</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen der Arzneimittelüberwachung:</u> Studie zur Langzeitsicherheit nach Zulassung (Post-Authorisation Safety-Study): A phase 3 open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab clinical trials – ECZTEND.</p>
Malignitäten	<p>Es sind keine Aktivitäten zur Risikominimierung notwendig, die Standardbehandlung ist ausreichend.</p>	<p><u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Keine</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen der Arzneimittelüberwachung:</u> Studie zur Langzeitsicherheit nach Zulassung (Post-Authorisation Safety-Study): A phase 3 open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab clinical trials –</p>

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Maßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung
Anwendung von Tralokinumab in schwangeren und stillenden Frauen	<p><u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Bekanntmachung an Ärzte und Patienten, dass nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tralokinumab bei Schwangeren vorliegen – als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, eine Anwendung von Tralokinumab während der Schwangerschaft zu vermeiden.</p> <p>Bekanntmachung an Ärzte und Patienten, dass nicht bekannt ist, ob Tralokinumab in die Muttermilch übergeht oder nach Einnahme systemisch absorbiert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tralokinumab verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.</p> <p>Entsprechende Hinweise sind im Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Packungsbeilage zu finden.</p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine</p>	<p>ECZTEND.</p> <p><u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Überwachung der Ergebnisse von Schwangerschaften, die in der <i>Post-Marketing</i>-Phase berichtet werden.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen der Arzneimittelüberwachung:</u> Beobachtende Studie zur Anwendung von Tralokinumab während der Schwangerschaft (Post-Authoisation Safety-Study): Post-authorisation safety study of tralokinumab use in pregnancy: An observational study based on electronic health care data.</p>
Langzeitsicherheit	<p><u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Bekanntmachung an Ärzte und Patienten, dass die Langzeitsicherheit von Tralokinumab in 2 Monotherapie-Studien über bis zu 52 Wochen und in einer Kombinationsstudie mit topischen Kortikosteroiden über bis zu 32 Wochen untersucht wurde. Das Sicherheitsprofil von Tralokinumab bis Woche 52 bzw. Woche 32 stimmte mit dem Sicherheitsprofil überein, das bis Woche 16 beobachtet wurde.</p> <p>Entsprechende Hinweise sind im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation zu finden.</p>	<p><u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Keine</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen der Arzneimittelüberwachung:</u> Studie zur Langzeitsicherheit nach Zulassung (Post-Authoisation Safety-Study): A phase 3 open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab clinical trials –</p>

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Maßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung
	<u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine	ECZTEND.

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

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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.

Nicht zutreffend – es liegen keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels vor, die nicht bereits in den vorherigen Abschnitten genannt wurden.

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

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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.

In den genannten Abschnitten wurden die aktuelle Fachinformation von Adtralza® [1], Anhang I und IIb der Produktinformation [2] sowie der EPAR [3, 4] als Quellen verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2022): ANHANG I – ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. [Zugriff: 01.11.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157231/anx_157231_de.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2022): CHMP extension of indication variation assessment report [VERTRAULICH].
4. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report Adtralza. [Zugriff: 03.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report_en.pdf.

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 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die aktuelle Fachinformation von Adtralza® entspricht dem Stand vom Oktober 2022 [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 ergeben sich keine zwingend erforderlichen Leistungen aus der Fachinformation und der darin enthaltenen Definition des Anwendungsgebietes, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

Es wurde die Version 2022/Q4 des EBM-Katalogs mit Wirkung vom 1. Oktober 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. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2022. [Zugriff: 27.10.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2022.pdf.