

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Dupilumab (Dupixent®)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### **Modul 3 I**

*Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.*

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

Stand: 29.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	77
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	82
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	85
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	103
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	104
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	107
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	108

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Beispiele für Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis .....	32
Tabelle 3-2: Berechnung der Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse .....	40
Tabelle 3-3: Hochrechnung auf die Anzahl der an atopischer Dermatitis erkrankten Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung 2014-2019 .....	41
Tabelle 3-4: Unsicherheitsfaktoren relevanter Quellen zur Ableitung der Prävalenz und Inzidenz .....	45
Tabelle 3-5: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für Inzidenz und Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 0 bis 5 Jahren in Deutschland .....	46
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	47
Tabelle 3-7: Behandlungsmuster .....	48
Tabelle 3-8: Anteile der Behandlungsmuster und Ableitung der Zielpopulation für Dupilumab für die GKV-Population [129] .....	51
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	53
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	67
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	70
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	73
Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	76
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	78
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	79
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	80
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	81
Tabelle 3-19: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre mit atopischer Dermatitis .....	87
Tabelle 3-20: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis .....	87

Tabelle 3-21: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre mit atopischer Dermatitis .....	88
Tabelle 3-22: Liste der Nebenwirkungen bei atopischer Dermatitis.....	94
Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	105
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	107

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Stufentherapie der Neurodermitis.....	12
Abbildung 3-2: Stufentherapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei a) Erwachsenen und b) Kindern (< 18 Jahren).....	14
Abbildung 3-3: Das Immunsystem bei atopischer Dermatitis (nicht-läsionaler, akuter und chronischer Zustand).....	20
Abbildung 3-4: Meta-Analyse von a) binären Wirksamkeitsendpunkten, b) kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkten und c) Sicherheits-Endpunkten, die in den Zulassungsstudien für Dupilumab in der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen (CHRONOS), Jugendlichen (AD-1526), Kindern von 6 bis 11 Jahren (AD-1652) und Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren (PRESCHOOL) erhoben wurden.....	25
Abbildung 3-5: Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis bei einem 4-jährigen Kind .....	26
Abbildung 3-6: Versichertenaufgriff zur Prävalenzermittlung .....	39
Abbildung 3-7: Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung von Kindern mit atopischer Dermatitis in Deutschland .....	44

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Atopische Dermatitis
ADA	<i>Anti-Drug Antibody</i>
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis (inkl. Mehrwertsteuer)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CCL	<i>Chemokin Ligand</i>
CDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CXCL	<i>C-X-C-motif Ligand</i>
CYP	Cytochrom-P450
DC	Dendritische Zelle
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht ( <i>European Public Assessment Report</i> )
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FFA	Freie Fettsäuren
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HOME	<i>Harmonising Outcome Measures for Eczema</i>
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i>
IDQOL	<i>Infants' Dermatitis Quality of Life Index</i>

IFN- $\gamma$	Interferon $\gamma$
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
InGef	Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
IU	International Unit
K16	Keratin 16
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LC	Langerhans-Zelle
M2Q-Kriterium	Mindestens-2-Quartals-Kriterium für Diagnosen
NRS	Numerische Rating-Skala ( <i>Numeric Rating Scale</i> )
n. v.	Nicht verwendet
OCS	Orale (systemische) Kortikosteroide ( <i>Oral Corticosteroids</i> )
OX40L	OX40 Ligand
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PZN	Pharmazentralnummer
QW	wöchentlich
Q2W	Einmal alle zwei Wochen
Q4W	Einmal alle vier Wochen
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SCORAD	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TARC	Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin, Synonym: CC-Chemokin-Ligand 17 (CCL17) ( <i>Thymus and Activation-Regulated Chemokine</i> )
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Kortikosteroide ( <i>Topical Corticosteroids</i> )
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen



TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
UK	<i>United Kingdom</i>
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.*

Dupilumab (Dupixent®) ist zugelassen zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Für dieses Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [1]. Dabei sollen, unter Beachtung des Zulassungsstatus, folgende Therapien berücksichtigt werden:

- Topische Glukokortikoide der Klassen II bis III
- Tacrolimus (topisch)

### 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 30. März 2022 fand unter der Vorgangsnummer 2022-B-010 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Dabei wurde wie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren [2], Jugendlichen [3] und Erwachsenen [4] ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren benannt [1]. Der Festlegung des G-BA wird im Dossier gefolgt und die Umsetzung in der Zulassungsstudie PRESCHOOL im Folgenden erläutert.

Die deutsche und die europäische evidenz- und konsensbasierte Leitlinie empfehlen bei der Therapie der atopischen Dermatitis explizit die Verwendung eines Stufenschemas (Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2), wobei die entsprechenden Therapieoptionen nach Schweregrad, Lokalisation und evtl. Begleiterkrankungen oder medikamentösen Wechselwirkungen individuell eskaliert werden [5-7].

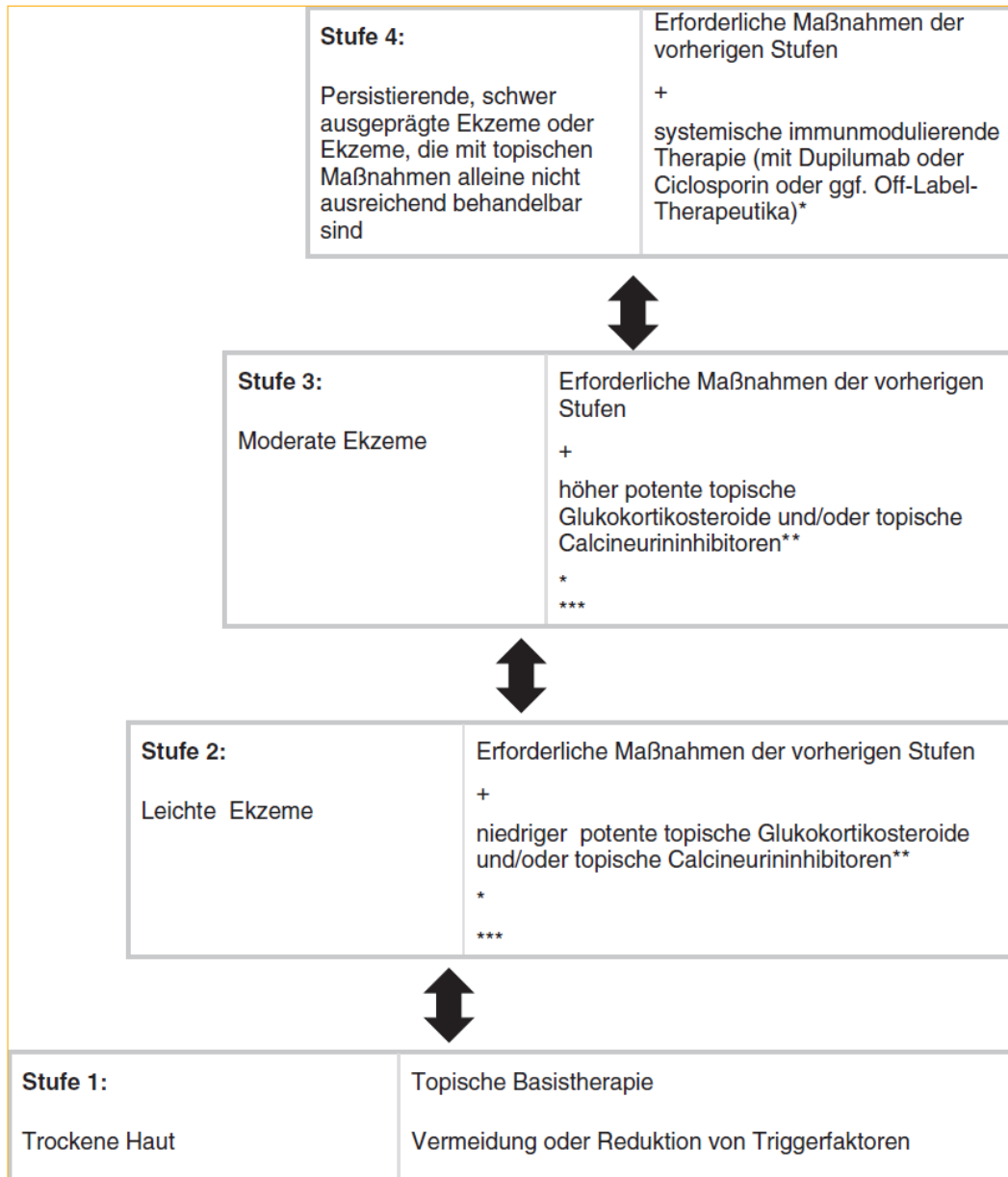


Abbildung 3-1: Stufentherapie der Neurodermitis

Je nach Schweregrad der Neurodermitis und/oder diagnostischer Fragestellung (zum Beispiel Provokationstestung mit Allergenen) wird eine ambulante, teilstationäre oder vollstationäre Behandlung empfohlen.

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

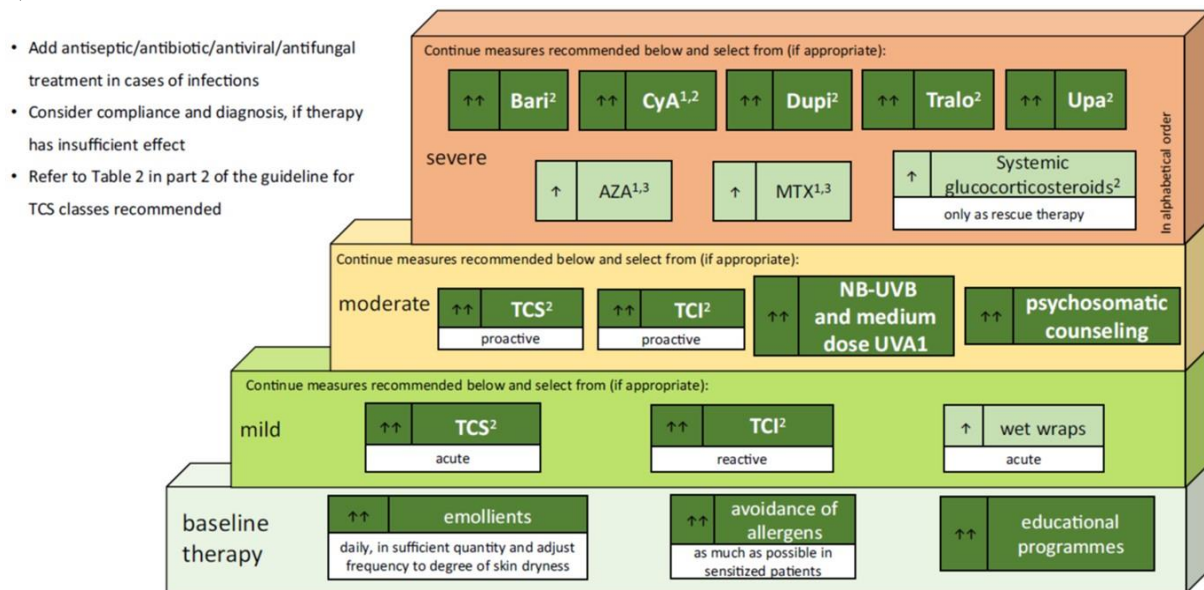
\*\*First-line Therapie: In der Regel topische Glukokortikosteroide, bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (z. B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Capillitium bei Säuglingen) topische Calcineurininhibitoren

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

Quelle: Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [6]

Die Basistherapie mit Hautpflegeprodukten (Emollentien) ist in Stufe 1 und allen weiteren Krankheitsstufen von besonderer Wichtigkeit, da sie bei sorgfältiger Anwendung die Barrierefunktion der Haut bereits erheblich verbessern kann. Ab der Stufe 2 kommen beim Auftreten von Ekzemen topische Kortikosteroide (TCS, First-Line-Therapie) und/oder topische Calcineurininhibitoren (TCI, i. d. R. Second-Line-Therapie) unter Berücksichtigung des Nutzen-Risikoprofils zum Einsatz. In den Stufen 3 bis 4 wird eine kurzfristige Therapieeskalation mit Steigerung der Wirkstärke gemäß dem lokalen Schweregrad, der Lokalisation und dem Patientenalter empfohlen [5].

a)



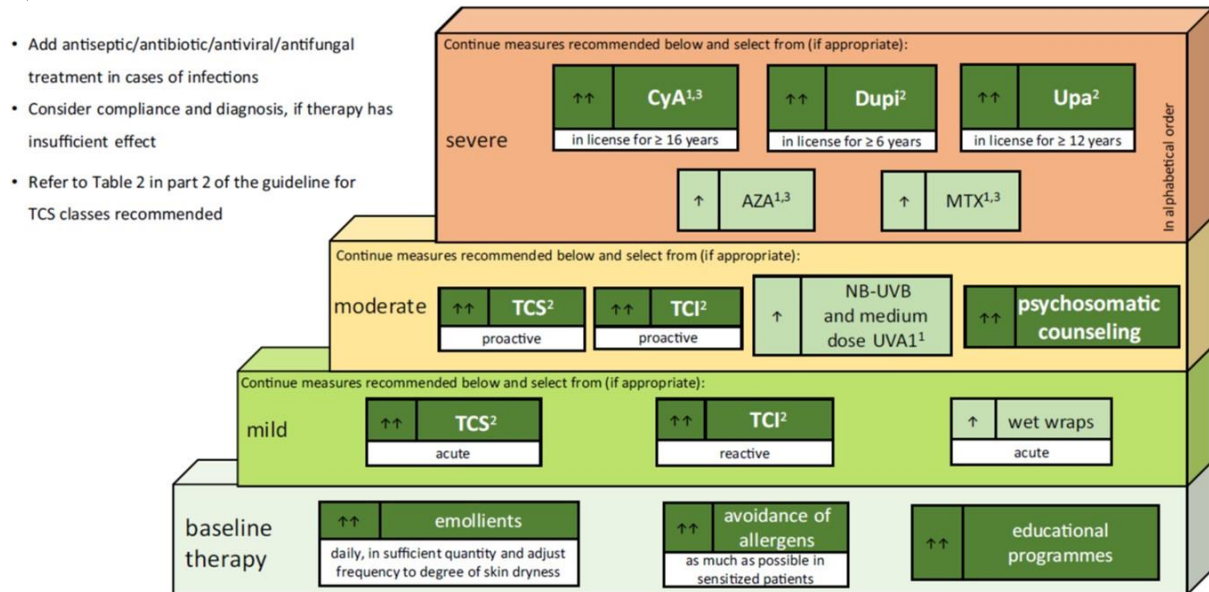
<sup>1</sup> refer to guideline text for restrictions, <sup>2</sup> licensed indication, <sup>3</sup> off-label treatment

↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention

For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline

Abro= abrocitinib; AZA=azathioprine; Bari=baricitinib; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Tralo=tralokinumab; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B

b)



<sup>1</sup> refer to guideline text for restrictions, <sup>2</sup> licensed indication, <sup>3</sup> off-label treatment  
 ↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention  
 For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline  
 AZA=azathioprine; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=metotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Upa=upadacitinib;  
 UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B

Abbildung 3-2: Stufentherapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei a) Erwachsenen und b) Kindern (< 18 Jahren)

Quelle: Europäische Leitlinie zur Behandlung der atopischen Dermatitis von 2022, Teil 1 [7]

Bei der Auswahl von TCI und TCS für die Behandlung von Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis ist zu beachten, dass die im Anwendungsgebiet zugelassenen mittelstark bis stark wirksamen TCS eine etwas bessere Wirksamkeit und ein besseres Sicherheitsprofil gegenüber dem ebenfalls zugelassenen TCI (Tacrolimus, 0,03 %) aufweisen [8]. Das mittelstark wirksame TCS Methylprednisolonaceponat 0,1 % zeigte bspw. signifikante Vorteile in der Reduktion des EASI, der Juckreizsymptomatik und von Schlafstörungen gegenüber Tacrolimus (0,03 %) [9]. Demgegenüber traten nur unter Tacrolimus (0,03 %) unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf (insbesondere Brennen und Juckreiz) [9].

In schweren Fällen, z. B. bei therapieresistenten, persistierenden, schwer ausgeprägten Ekzemen (Stufe 4), wird für Kinder der Einsatz einer systemischen immunsuppressiven Therapie empfohlen. Die systemische immunsuppressive Therapie umfasst die Off-Label-Anwendung nichtsteroidaler Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil [5, 10, 11]. Orale Kortikosteroide (OCS) werden in der deutschen S2k-Leitlinie nur in Ausnahmefällen als kurzzeitige Therapieoption zur Unterbrechung eines Krankheitsschubes genannt, in der europäischen Leitlinie wird ihr Einsatz bei Kindern nicht empfohlen [6, 7]. Als weitere Option zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern unter 12 Jahren wird in den Leitlinien die Anwendung von Dupilumab positiv bewertet, [6, 7]. Mittlerweile ist Dupilumab für Kinder ab 6 Monaten zugelassen.

In der für die frühe Nutzenbewertung von Dupilumab bei Kindern (6 Monate bis 5 Jahre) mit schwerer atopischer Dermatitis relevanten Zulassungsstudie PRESCHOOL wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab (subkutane Injektion) im Vergleich zu Placebo (subkutane Injektion ohne Wirkstoff) unter Begleittherapie untersucht. Die Begleittherapie bestand in beiden Studienarmen aus einer Basistherapie gemäß Stufe 1 der oben zitierten Leitlinien und einem Therapieregime aus schwach wirksamen TCS der Klasse I, dessen Anwendungshäufigkeit patientenindividuell an die vorliegenden Symptome angepasst werden konnte (von einmal täglicher Anwendung zu Anfang über dreimal wöchentliche Anwendung bei Besserung der Symptome bis zur Anwendungsunterbrechung bei Ekzemfreiheit). Zusätzlich bestand die Möglichkeit zur Anwendung einer Rescue-Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die Rescue-Therapie konnte patientenindividuell sowohl beim Auftreten von Ekzemen als auch bei ausbleibender Verbesserung vom Arzt initiiert werden. Hierbei standen dem Arzt sowohl topische Arzneimittel (TCS der Klasse II und III, TCI und Crisaborol) als auch Systemika (OCS, Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil) zur Auswahl. TCI sollten dabei nur in empfindlichen Hautbereichen (z. B. Gesicht, Nacken und intertriginöse Bereiche) angewendet werden. In der Behandlungs- und Follow-Up-Phase ist durch die patientenindividuelle Anwendung von Basistherapeutika, TCS und Rescue-Therapie die Umsetzung eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes gesichert.

Das Studiendesign in Form einer Begleittherapie mit Basistherapeutika und TCS für alle Studienpatienten entspricht dem Studiendesign der vom G-BA bereits bewerteten Erwachsenenstudie CHRONOS. Anhand der Daten der CHRONOS-Studie wurde sowohl in der Nutzenbewertung von Dupilumab für atopische Dermatitis bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen und Kindern von 6 bis 11 Jahren ein Zusatznutzen vom G-BA ausgesprochen. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien für Jugendliche und Kinder von 6 bis 11 Jahren zeigten dabei jeweils zu CHRONOS konsistente Ergebnisse und unterstützten den jeweiligen Evidenztransfer, der zur Bewertung des Zusatznutzens diente [12-14]. Insgesamt zeigte Dupilumab in allen durchgeführten Zulassungsstudien altersunabhängige, endpunktübergreifend positive Effekte in der Therapie der atopischen Dermatitis.

Zusammenfassend wird in der Zulassungsstudie PRESCHOOL die vom G-BA festgelegte zVT (patientenindividuell optimiertes Therapieregime) als leitliniengerechte Begleit- und Rescue-Therapie umgesetzt und bildet den Versorgungsalltag von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis adäquat ab.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern*



*Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Informationsbeschaffung dienten Quellen des G-BA, Fachinformationen, Leitlinien, sowie weitere Behandlungshinweise bzw. Untersuchungen zu ausgewählten Behandlungsempfehlungen. Als Quellen wurden die Niederschriften zu Beratungsgesprächen, Fachinformationen einzelner Arzneimittel, systematische Reviews zu TCS/TCI sowie die deutsche und europäische evidenz- und konsensbasierte Leitlinie herangezogen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-010 Dupilumab zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-310 Dupilumab zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-256 Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-147 Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis.
5. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges; 14(1):e1-75.
6. 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]. [Zugriff: 01.02.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-0271\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2021-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2021-05.pdf).

7. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. (2022): European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 36(9):1409-31.
8. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK (2015): Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *The Cochrane database of systematic reviews*; 2015(7):CD009864-CD.
9. Bieber T, Vick K, Fölster-Holst R, Belloni-Fortina A, Städtler G, Worm M, et al. (2007): Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy*; 62(2):184-9.
10. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A (2014): The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Deutsches Arzteblatt international*; 111(29-30):509-20, i.
11. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. (2022): European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 36(11):1904-26.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab. [Zugriff: 09.03.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). [Zugriff: 09.03.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf).
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre). [Zugriff: 09.03.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7655/2021-07-01\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-621\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7655/2021-07-01_AM-RL-XII_Dupilumab_D-621_TrG.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.*

#### **Überblick über die Erkrankung der atopischen Dermatitis**

Die atopische Dermatitis (weitere geläufige Bezeichnungen sind Neurodermitis, endogenes Ekzem, atopisches Ekzem) ist eine chronische, nicht ansteckende, entzündliche Hauterkrankung [1, 2]. Meist verläuft sie schubweise mit unterschiedlicher Dauer und Schwere der Schübe, manchmal auch kontinuierlich. Gemeinsam mit Nahrungsmittelallergien, Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis gehört die atopische Dermatitis zum sogenannten atopischen Formenkreis.

Der hohe Leidensdruck bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist vor allem durch den chronischen beziehungsweise chronisch-rezidivierenden Juckreiz geprägt; auch durch Stigmatisierung z. B. aufgrund der sichtbaren Hautläsionen und des häufigen Kratzens. Zusätzlich können verschiedene Einschränkungen im Sozialleben in erheblichem Maße zum Leidensdruck beitragen. Bei betroffenen Kindern erweitert sich der Leidensdruck z. B. in Form von Störungen des Nachtschlafs zudem noch auf die Eltern und betreuende Personen.

Menschen jeden Alters können an atopischer Dermatitis leiden, besonders häufig ist sie allerdings bei Kindern. Bei jedem Patienten sind das Erscheinungsbild, die Lokalisation und Ausprägung der atopischen Dermatitis individuell unterschiedlich und auch vom Lebensalter abhängig [3]. Bei Kindern unter 2 Jahren treten Ekzeme oft primär im Gesicht und am Kopf auf („Milchschorf“), bei einer schweren atopischen Dermatitis sind jedoch große Teile der Hautoberfläche des Körpers inklusive des Rumpfes und der Streckseiten der Extremitäten von Ekzemen betroffen [2, 4-6]. Die für die atopische Dermatitis charakteristischen Beugenekzeme mit Lichenifikation (flächenhafte Verdickung und Vergrößerung der Haut) und trockener Schuppung treten ab ca. dem zweiten Lebensjahr bis ins Erwachsenenalter auf [3, 4, 7].

Die relevante Zielpopulation für Dupilumab in diesem Nutzendossier umfasst Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Im folgenden Abschnitt wird das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis detailliert dargestellt und die Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes der Kinder und Erwachsenen dargelegt.

### **Ätiologie und Pathogenese**

Bei der Ätiologie und Pathogenese der atopischen Dermatitis spielen sowohl epidermale als auch immunologische Komponenten eine Rolle, die zudem durch genetische Prädisposition und umweltbedingte Auslösefaktoren beeinflusst werden [2].

Die äußeren Hautschichten stellen die Grenzfläche des menschlichen Organismus zu seiner Umwelt dar. Sie erfüllen dabei die Funktion einer Barriere, die den Organismus vor einer Vielzahl äußerer Einflüsse schützt, wie sie z. B. in Form physikalischer oder chemischer Reize auf die Haut einwirken oder durch das Eindringen pathogener Organismen entstehen. Darüber hinaus verhindert die Haut unkontrollierten Wasser- und Wärmeverlust, vermittelt den transdermalen Gasaustausch sowie die Aufnahme und Abgabe gelöster Substanzen. Hierbei verleiht vor allem die Hornzellschicht (*Stratum corneum*), die besonders keratin- und lipidreiche äußerste Hautschicht, der Haut ihre mechanische Widerstandsfähigkeit. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist diese Barrierefunktion der Haut stark beeinträchtigt [8, 9].

In gesunder Haut durchlaufen die hornbildenden Zellen (Keratinocyten) der Epidermis einen Differenzierungsprozess, dessen Verlauf von terminalen Differenzierungsfaktoren wie Loricrin und Filaggrin gesteuert wird. In diesem Differenzierungsprozess aggregieren Keratinfilamente mit Hilfe des Strukturproteins Filaggrin und die Zellmembran der Keratinocyten wird durch eine harte Proteinschale, den „*cornified envelope*“, ersetzt, bei dem Loricrin einen wichtigen Bestandteil darstellt [10, 11]. Durch diese Prozesse wird das *Stratum corneum* z.B. gegen mechanischen Stress extrem widerstandsfähig.

Hautbarrieredefekte steigern das Risiko für die Entstehung einer atopischen Dermatitis erheblich. Diese Defekte können genetische Ursachen wie z.B. Filaggrin-Loss-of-Function-Mutationen haben, welche zu einer verminderten lokalen mikrobiellen Abwehr und einer pH-Wert-Erhöhungen der Haut führen [12]. Eine defekte Hautbarriere ist mit zahlreichen Dysregulierungen von Genen, die Hautbarriere-Komponenten kodieren, assoziiert [13]. Hierzu gehören unter anderem Komponenten der Lipid-Biosynthese, von zellverbindenden Strukturen (*tight* und *gap junctions*) und Keratine. Die Expression vieler dieser Komponenten, wie z.B. dem *very long chain fatty acids protein 3*, dem Keratin K16 oder von Cadherinen, ist bereits bei Kindern unter 6 Jahren mit atopischer Dermatitis signifikant geringer als bei nicht erkrankten Gleichaltrigen. Diese Unterschiede finden sich ebenso bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Andere Komponenten wiederum sind vorrangig bei Kindern unter 6 Jahren (z.B. die 7-Dehydrocholesterol-Reduktase) oder Erwachsenen (z.B. verschiedene Differenzierungsgene des *late cornified envelope*) dysreguliert [13]. Insgesamt ist die Assoziation zwischen einer defekten Hautbarriere und atopischer Dermatitis jedoch bei Betroffenen aller Altersgruppen zu finden.

Auf zellbiologischer Ebene wird die Barrierefunktion der Haut durch ein komplexes Wechselspiel zwischen Haut- und Immunzellen, Zytokinen, Chemokinen und anderen Faktoren bestimmt. Dieses Wechselspiel wird in der atopischen Dermatitis durch eine Typ-2-Inflammation, die die atopische Dermatitis in allen Altersgruppen von Kindern unter 6 Jahren

bis hin zu Erwachsenen prägt, gestört [14-16]. Die entzündeten Hautareale zeichnen sich durch eine starke Infiltration eines typischen Sets an Immunzellen aus. Hierbei sind vor allem Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen), dendritische Zellen, eosinophile Granulozyten und Typ-2-lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems zu nennen, allerdings können auch andere (T-Zell-) Subtypen beteiligt sein [17]. Eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis wird dabei den proinflammatorischen Zytokinen Interleukin 4 (IL-4) und IL-13 zugeschrieben, die hauptsächlich von Th2-Zellen gebildet werden (siehe Abbildung 3-3). Eine verstärkte Aktivierung von Th2-Zellen sowie eine Überexpression Th2-assoziiierter Gene, des IL-4-Rezeptors und von IL-13 kann in allen von atopischer Dermatitis betroffenen Altersgruppen nachgewiesen werden [13, 18, 19].

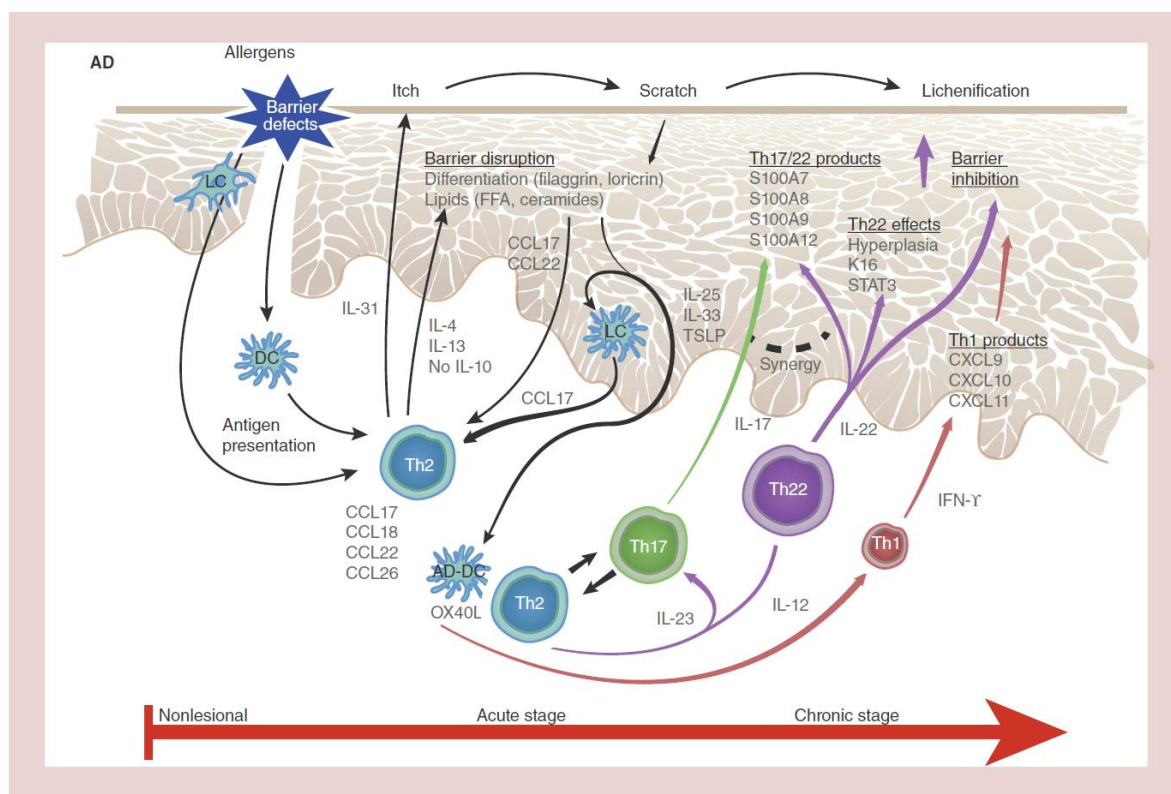


Abbildung 3-3: Das Immunsystem bei atopischer Dermatitis (nicht-läsionaler, akuter und chronischer Zustand)

Quelle: [17]

AD: Atopische Dermatitis; CCL: Chemokin Ligand; CXCL: C-X-Cmotif Ligand; DC: Dendritische Zelle; FFA: Freie Fettsäuren; IFN- $\gamma$ : Interferon  $\gamma$ ; IL: Interleukin; K16: Keratin 16; LC: Langerhans-Zelle; OX40L: OX40 Ligand; STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3; Th: T-Helferzellen; TSLP: Thymic stromal lymphopoietin

IL-4 und IL-13 intensivieren die Entzündungsreaktion an sich. So verstärkt IL-4 die Th2-Zell-Aktivität, indem es an IL-4-Rezeptoren auf der Oberfläche von Th2-Zellen bindet und damit wiederum die Expression von weiterem IL-4 und IL-13 anregt (positiver Feedback-Mechanismus) [17, 20]. Gleichzeitig inhibiert IL-4 die Expression des hierzu antagonistischen, antiinflammatorischen IL-10 [21]. IL-4 und IL-13 verstärken zudem die Expression von

verschiedenen Chemokinen, was die weitere Infiltration der betroffenen Hautareale durch Th2-Zellen bzw. eosinophile Granulozyten begünstigt [17]. Dies hat wiederum eine Verstärkung der Entzündungsreaktion zur Folge. Zu den durch die Th2-Zellen regulierten Chemokinen gehören das thymusaktivitätsregulierte Chemokin (thymus and activation-regulated chemokine, TARC; Synonym: Chemokin Ligand 17 (CCL17)) und Eotaxin-3 (CCL26).

Einige der durch IL-4 und IL-13 induzierten Effekte haben auch einen direkten Einfluss auf die Barrierefunktion der Haut. Durch die Überexpression von IL-4 und IL-13 in Kombination mit dem Fehlen von IL-10 wird die Bildung der Differenzierungsfaktoren Filaggrin und Loricrin inhibiert, was zu Defekten in der Hautstruktur führt [22, 23]. Dies wird noch dadurch verstärkt, dass IL-4 und IL-13 die Synthese von Lipiden (z. B. Ceramiden) vermindern [23], welche einen Großteil des interzellulären Bestandteils des *Stratum corneum* ausmachen. Eine verringerte Expression von Filaggrin und Loricrin lässt sich auch in nicht-läsionaler Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis nachweisen und Dysregulationen von Genen der Hautbarriere zeigen sich bereits bei Kindern unter 6 Jahren, die an nicht-läsionaler atopischer Dermatitis leiden. [13, 24].

Neben der verstärkten Aktivierung von Th2-Zellen und der veränderten Expressionen von IL-4, IL-13 und verschiedenen Chemokinen zeigen sich bei vielen Patienten mit atopischer Dermatitis noch weitere Veränderungen des Immunsystems der Haut. Hierzu zählen eine verstärkte Aktivierung von Th2-, Th17- und Th1-Zellen (s. Abbildung 3-3) sowie eine veränderte Regulation von verschiedenen Entzündungsproteinen, die zudem ein Hinweis auf die für die atopische Dermatitis typische systemische Inflammation sind [25]. Das Ausmaß dieser Veränderungen des Immunsystems kann dabei nicht nur je nach Schweregrad der Erkrankung, sondern auch abhängig von Alter und ethnischen Hintergrund der Patienten unterschiedlich sein [13, 18, 25-28]). Dabei ist zum jetzigen Zeitpunkt bei vielen beobachteten Veränderungen unklar, ob sie Auslöser oder Folge der Erkrankung sind und welche Konsequenzen sich für die Behandlung der Patienten aus ihnen ergeben. Unabhängig von der patientenindividuellen Ausprägung der Veränderungen des Immunsystems zeigt sich bei allen Patienten als gemeinsames Krankheitsmerkmal eine Typ-2-Inflammation. Da der Inflammationsmechanismus der Ansatzpunkt für die Therapie mit Dupilumab ist, zeigte die Behandlung mit Dupilumab in mehreren klinischen Studien unabhängig vom Alter und ethnischen Hintergrund gleich große, positive Effekte (Abbildung 3-4, [29]).

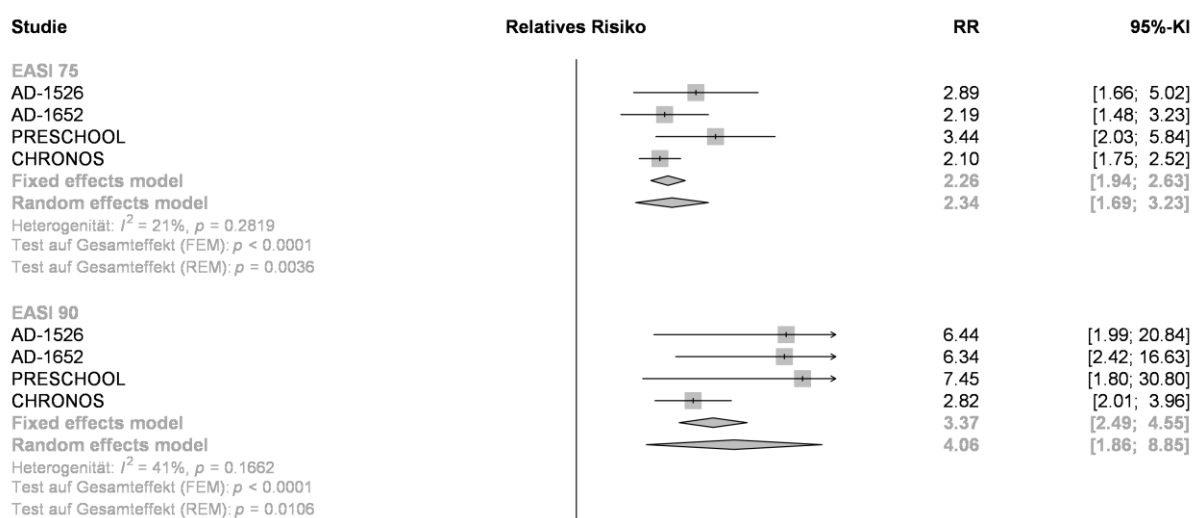
Einen weiteren Faktor in der Pathogenese der atopischen Dermatitis stellt die unphysiologische mikrobielle Besiedelung der Hautoberfläche dar, bei welcher vor allem das grampositive Bakterium *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) eine Rolle spielt. Die durch atopische Dermatitis erkrankte Haut weist mehrere Merkmale auf, die eine Besiedelung durch *S. aureus* begünstigen. Zu diesen zählen eine verstärkte Expression von Rezeptoren auf der Hautoberfläche, welche eine Kolonisation durch *S. aureus* erleichtern, sowie eine verringerte Synthese antimikrobieller Peptide durch die erkrankte Haut [30]. In Folge der Kolonisation kommt es durch die Expression proteolytischer Enzyme durch *S. aureus* zu einer weiteren Beeinträchtigung der Schutzfunktion der Haut [30]. Von *S. aureus* sekretierte Exotoxine können zudem als

Superantigene fungieren, die die Entzündungsreaktion in der Haut zusätzlich antreiben [31]. Die Verdrängung der physiologischen mikrobiellen Flora zugunsten einer Besiedelung durch *S. aureus* kann darüber hinaus zur Entstehung chronischer Hautinfektionen beitragen, welche die atopische Dermatitis weiter verschlimmern. Die unvollkommene Differenzierung der Hautstruktur, die unphysiologische Besiedelung der Hautoberfläche durch Mikroorganismen und die mechanischen Schäden durch das Kratzen tragen dazu bei, dass die Barrierefunktion der Haut so weit geschädigt wird, dass sich für Patienten ein Teufelskreis aus Entzündung und daraus folgender weiterer Schädigung der Haut ergeben kann.

Insgesamt sind Ätiologie und Pathogenese der atopischen Dermatitis vielfältig. Sowohl genetische Prädisposition (z. B. Hautbarrieredefekte), eine Überempfindlichkeit des angeborenen und adaptiven Immunsystems als auch umweltbedingte Auslösefaktoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und beim Verlauf der atopischen Dermatitis. Das zentrale Kennzeichen einer atopischen Dermatitis, die Aktivierung der Typ-2-Inflammation, ist jedoch unabhängig von der individuellen Krankheitsgeschichte bei allen Patienten zu finden und zeigt auch keine Altersabhängigkeit [14-16, 32].

Da die Wirkung von Dupilumab auf der gezielten Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktionsvorgänge und somit einem Eingriff in grundlegende Mechanismen der altersunabhängigen Typ-2-Inflammation basiert [33], bestehen keine Anhaltspunkte dafür, dass die Vielfältigkeit der Ätiologie und Pathogenese der atopischen Dermatitis einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Dupilumab hat. Eine für das vorliegende Dossier durchgeführte Meta-Analyse der Ergebnisse von in verschiedenen Dupilumab-Zulassungsstudien erhobenen Endpunkten bestätigt, dass Dupilumab in allen untersuchten Altersgruppen, d.h. von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren bis zu Erwachsenen, gleich wirksam und sicher ist (Abbildung 3-4).

a)



**Juckreiz NRS (Verringerung um >= 4 Punkte)**

AD-1526	2.76	[1.62; 4.70]
AD-1652	5.51	[2.54; 11.94]
PRESCHOOL	3.82	[2.13; 6.85]
CHRONOS	2.06	[1.65; 2.57]
Fixed effects model	2.41	[2.00; 2.91]
Random effects model	2.99	[1.55; 5.76]

Heterogenität:  $I^2 = 67\%$ ,  $p = 0.0298$   
 Test auf Gesamteffekt (FEM):  $p < 0.0001$   
 Test auf Gesamteffekt (REM):  $p = 0.0131$

**POEM (Verbesserung um >= 6 Punkte)**

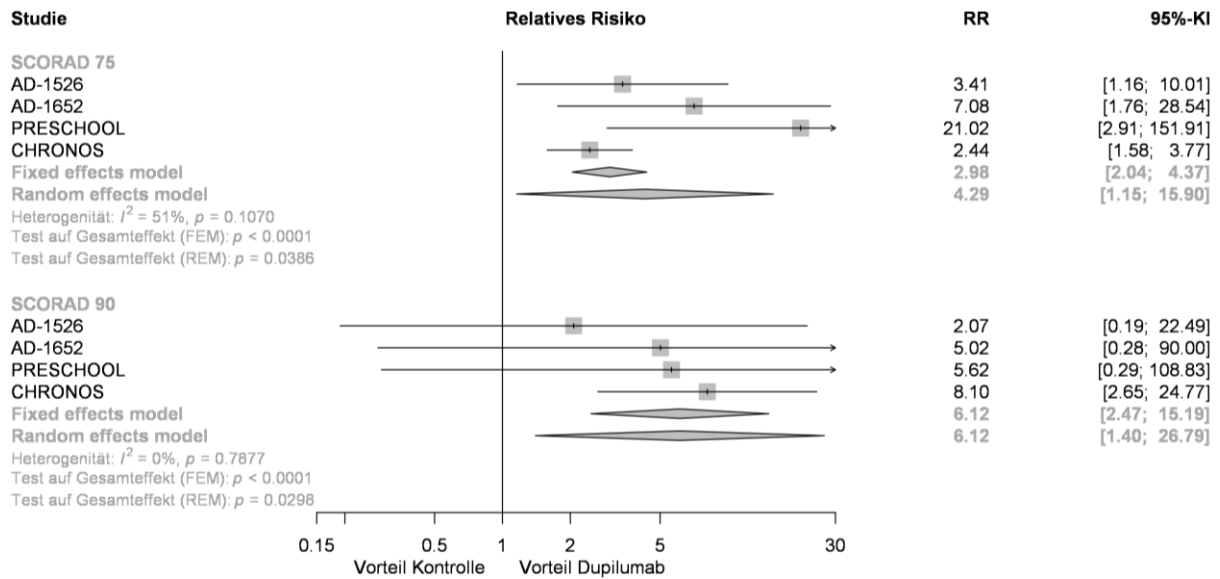
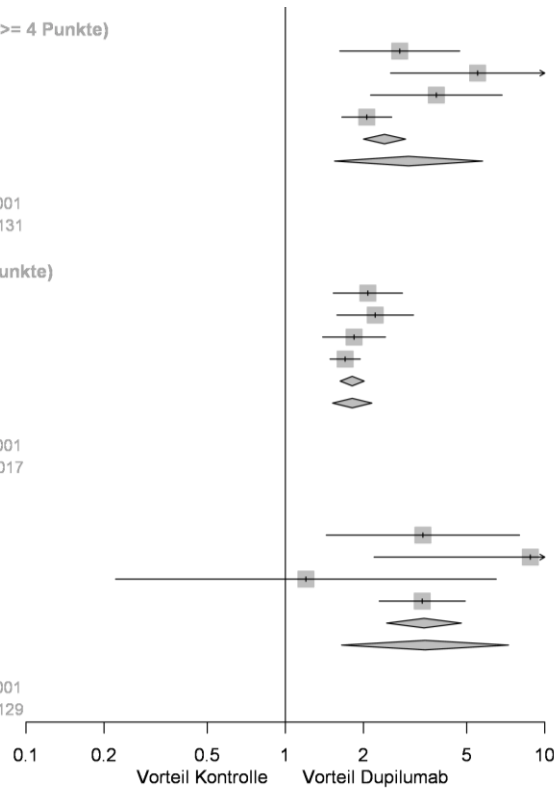
AD-1526	2.08	[1.53; 2.83]
AD-1652	2.22	[1.58; 3.12]
PRESCHOOL	1.84	[1.39; 2.43]
CHRONOS	1.70	[1.49; 1.94]
Fixed effects model	1.81	[1.63; 2.01]
Random effects model	1.81	[1.52; 2.16]

Heterogenität:  $I^2 = 1\%$ ,  $p = 0.3890$   
 Test auf Gesamteffekt (FEM):  $p < 0.0001$   
 Test auf Gesamteffekt (REM):  $p = 0.0017$

**(C)DLQI 0 oder 1**

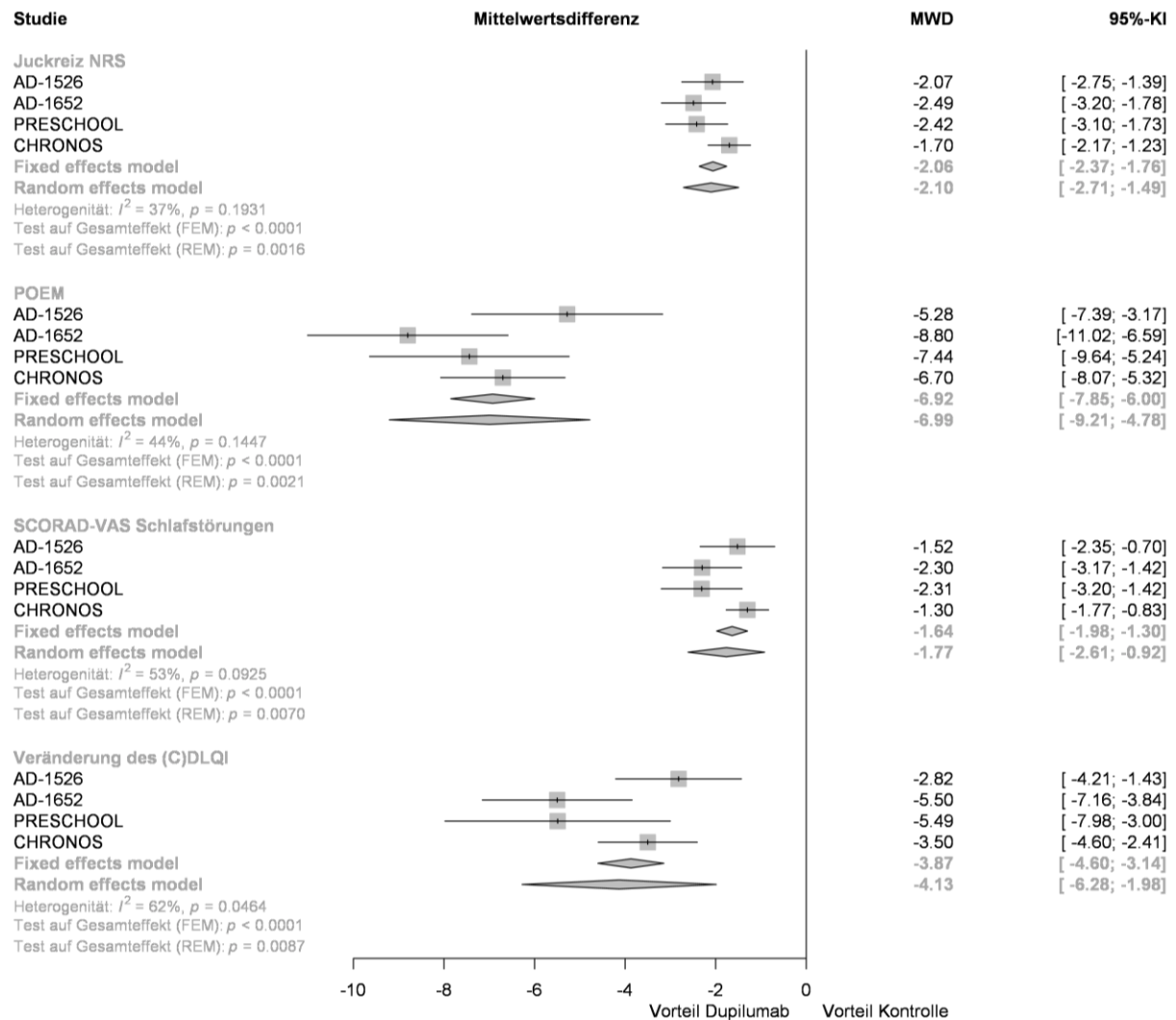
AD-1526	3.39	[1.44; 8.00]
AD-1652	8.80	[2.20; 35.24]
PRESCHOOL	1.20	[0.22; 6.50]
CHRONOS	3.37	[2.30; 4.94]
Fixed effects model	3.42	[2.46; 4.77]
Random effects model	3.46	[1.65; 7.25]

Heterogenität:  $I^2 = 8\%$ ,  $p = 0.3527$   
 Test auf Gesamteffekt (FEM):  $p < 0.0001$   
 Test auf Gesamteffekt (REM):  $p = 0.0129$





b)



c)

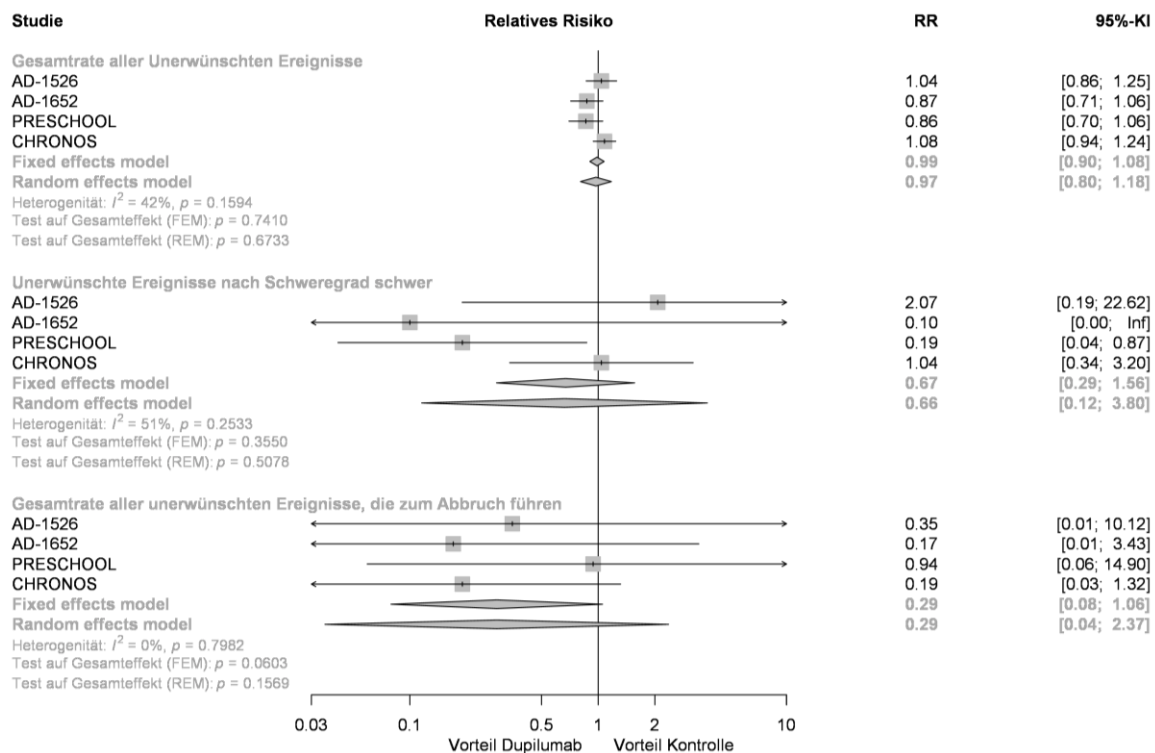


Abbildung 3-4: Meta-Analyse von a) binären Wirksamkeitsendpunkten, b) kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkten und c) Sicherheits-Endpunkten, die in den Zulassungsstudien für Dupilumab in der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen (CHRONOS), Jugendlichen (AD-1526), Kindern von 6 bis 11 Jahren (AD-1652) und Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren (PRESCHOOL) erhoben wurden. Die Relativen Risiken bzw. Mittelwertdifferenzen wurden zu Woche 16 der jeweiligen Studien berechnet (eigene Berechnungen).

### ***Klinisches Erscheinungsbild***

Die atopische Dermatitis ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende Erkrankung, bei der sich akute Verschlechterungen (Exazerbationen) abwechseln mit Phasen, in denen die Symptome schwächer ausgeprägt sind [2, 34, 35]. Dabei variieren die Exazerbationen in Bezug auf Dauer und Schwere.

Die Erkrankung ist charakterisiert durch gerötete, nässende und stark juckende Läsionen, die sich in Phasen der Exazerbation verschlechtern und im weiteren Verlauf chronifizieren können (Abbildung 3-5). Chronische Läsionen zeichnen sich durch trockene, schuppige und sichtbar verdickte (lichenifizierte) Haut aus. Die Lichenifikation ist eine Folge des häufigen Kratzens („Itch-Scratch-Cycle“) [36].

Die Hauterscheinungen der atopischen Dermatitis können je nach Stadium (akut oder chronisch), nach Schweregrad der Erkrankung, nach Lebensalter und auch patientenindividuell verschieden sein. Bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren finden sich hochentzündliche, nässende und verkrustete Läsionen vorrangig im Gesicht, am Hals, am Stamm und an den

Streckseiten der Extremitäten. Ab dem zweiten Lebensjahr bis ins gesamte Erwachsenenalter treten dagegen charakteristischerweise Beugeneckzeme mit Lichenifikation und trockener Schuppung auf [4, 5]. Bei schweren Fällen der atopischen Dermatitis können über 50 % der Hautoberfläche betroffen sein, eine Differenzierung in vorrangig betroffene Areale ist dann kaum noch möglich [6, 37].



Abbildung 3-5: Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis bei einem 4-jährigen Kind

Nutzungsrecht Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Urheberrecht Universitätsklinikum Frankfurt | Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Wie unter Ätiologie und Pathogenese bereits beschrieben, weisen auch nicht von Ekzemen betroffene Hautbereiche von Patienten mit atopischer Dermatitis einige Besonderheiten auf. Symptomatisch äußert sich dies dadurch, dass nicht-läsionale Haut als Folge der atopischen Dermatitis häufig trockener und empfindlicher ist als gesunde Haut [1]. Diese Besonderheiten der äußerlich gesund aussehenden Haut sind zum Teil schon in den ersten Monaten nach der Geburt messbar: Bei symptomfreien Babys auftretende trockene Haut oder erhöhter transepidermaler Wasserverlust (TEWL, *transepidermal water loss*) im Kopf- und Wangenbereich sind mit einem frühzeitigen Auftreten der atopischen Dermatitis assoziiert [38-40].

Der teilweise als unerträglich beschriebene Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und kann zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen [2, 41-43]. Bei Kindern unter 6 Jahren, die an mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis leiden, war der Juckreiz in einer nichtinterventionellen Langzeitstudie bei 64,8 bis 71,6 % der Kinder täglich präsent [44]. Ein großer Teil der Kinder unter 6 Jahren (34,9 bis 44,0 %) litt in Folge des Juckreizes täglich unter Schlafstörungen. Weitere Studien zeigen, dass bei Kleinkindern mit atopischer Dermatitis die Stimmung und das Spiel- und Sozialverhalten ebenfalls negativ beeinträchtigt sein können und Probleme bei Alltagsaktivitäten wie Füttern und Kleidungswechsel auftreten [45, 46]. Diese Symptomfolgen führen oft dazu, dass den Kindern

viele Aspekte einer „normalen Kindheit“ vorenthalten bleiben. Das Ausmaß der negativen Beeinträchtigung der Lebensqualität steigt dabei mit der Schwere der Ausprägung der Krankheit [47-49] und Kinder mit einer schweren atopischen Dermatitis haben geringere Aussichten auf eine Besserung der Lebensqualität als Kinder mit milderer Krankheitsausprägung [50].

Auch die Lebensqualität der Eltern von Kindern mit atopischer Dermatitis ist stark beeinträchtigt. So ziehen die Schlafstörungen der Kinder Schlafstörungen bei den Eltern nach sich [51, 52]. Der hohe Betreuungsaufwand sowie die permanente Sorge um das Wohlbefinden der erkrankten Kinder und um mögliche Auswirkungen der Krankheit auf deren Entwicklung führen zu erhöhtem Stress, beeinflussen das Sozialleben und führen zu erhöhten Fehlzeiten der Eltern oder betreuenden Personen auf der Arbeit [53-56]. Das Ausmaß der Beeinträchtigung der Lebensqualität der Eltern ist dabei vom Schweregrad der Erkrankung des betroffenen Kindes abhängig: Schwerere Formen der atopischen Dermatitis beim betroffenen Kind sind mit einem stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität der Eltern assoziiert und eine Verbesserung der Symptomatik der atopischen Dermatitis kann eine Verringerung der Belastung der Eltern nach sich ziehen [57].

Auch Erwachsene mit atopischer Dermatitis berichten von einer stark verminderten Lebensqualität. So erklärten in einer Querschnittsstudie an Erwachsenen mit atopischer Dermatitis in Deutschland beispielsweise 26,6 % der Patienten, oft oder jede Nacht aufgrund des Juckreizes an Schlafstörungen zu leiden [42]. In einer Phase-II-Studie zu Dupilumab berichteten 85,8 % der Patienten, täglich unter Juckreiz zu leiden, bei etwa 30 % der Patienten war der Juckreiz ganztägig präsent [41]. Zusammen mit der Manifestation der Ekzeme an sichtbaren Stellen (Gesicht, Hals, Hände) führt dies dazu, dass die Erkrankung das emotionale Empfinden der Patienten stark beeinflusst, sie Alltagsaktivitäten wie Schwimmen oder das Tragen von kurzen Hosen, Röcken oder T-Shirts vermeiden und sich Sorgen darüber machen, während einer Exazerbation in der Öffentlichkeit gesehen zu werden [58]. Dies verdeutlicht den negativen Einfluss der Erkrankung auf das Selbstbewusstsein der Patienten, welches durch die Ungewissheit über das zeitliche Auftreten der Exazerbationen dauerhaft beeinflusst ist.

Zusammenfassend sind die charakteristischen klinischen Merkmale der Erkrankung bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar, auch wenn das klinische Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Zudem liegen der atopischen Dermatitis trotz unterschiedlicher Ausprägungen des klinischen Erscheinungsbilds sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen die gleichen Krankheitsmechanismen wie die Typ-2-Inflammation zu Grunde.

### ***Komorbiditäten und Komplikationen***

Kinder, die früh an atopischer Dermatitis erkranken, leiden später häufig an anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie Nahrungsmittelallergien, Asthma bronchiale und allergische Rhinitis [2, 36, 59]. Diese stellen die klassischen Komorbiditäten der atopischen Dermatitis dar. Auch *Ichthyosis vulgaris*, eine vererbte Verhornungsstörung der Haut, kann im Zusammenhang mit atopischer Dermatitis auftreten [2]. Die Mechanismen, durch die eine

atopische Dermatitis weitere atopische Krankheiten auslösen oder begünstigen kann, sind komplex und nicht vollständig aufgeklärt. Neben genetischen Komponenten und Umweltfaktoren gehören zu diesen Mechanismen auch die geschädigte Hautbarriere als Einfallstor für sensitivierende Allergene und lokale Entzündungs- und Immunreaktionen [60, 61]. Eine frühzeitige, wirksame Therapie der atopischen Dermatitis, die diesen Mechanismen entgegenwirken kann, verspricht daher Hoffnung auf eine Abschwächung oder sogar Verhinderung weiterer Krankheiten des atopischen Formenkreises [62, 63].

Mehrere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen atopischer Dermatitis und psychischen Erkrankungen [64-69]. Yaghmaie *et al.* untersuchten den Einfluss einer bestehenden atopischen Dermatitis auf mentale Komorbiditäten an 91.642 Kindern und Jugendlichen von 0 bis 17 Jahren. Patienten aller untersuchten Altersgruppen waren signifikant häufiger depressiv und ängstlicher als gesunde Kontrollgruppen, was Folge des zuvor beschriebenen Leidensdrucks sein kann. Die Prävalenz der psychischen Erkrankungen war bei Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis dabei höher als die bei Kindern mit milderer Krankheitsausprägung [66]. Neben dem erhöhten Auftreten von Depressionen und Ängstlichkeit zeigte sich zudem ein signifikant erhöhtes Risiko für Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Autismus. Ein erhöhtes Risiko, im späteren Leben an Autismus oder ADHS zu erkranken, zeigte sich auch in einer longitudinalen Studie bei Kindern, die vor ihrem 3. Lebensjahr an atopischer Dermatitis erkrankt waren [67]. Ein frühes Auftreten der atopischen Dermatitis scheint generell ein Risikofaktor für die Entstehung von psychischen Erkrankungen im Kindesalter zu sein [68, 69].

Auch bei Erwachsenen ist ein Zusammenhang zwischen atopischer Dermatitis und psychischen Erkrankungen sichtbar. In einer europäischen Studie litten beispielsweise etwa 10 % der erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis unter klinischen Depressionen und ca. 17 % unter Angst [70]. In einer deutschen Fall-Kontroll-Studie wurde gezeigt, dass atopische Dermatitis mit schizophrenen, affektiven, neurotischen, somatoformen und Belastungsstörungen, sowie Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen assoziiert ist. Auch hier deuten die Ergebnisse der Studie auf eine Verbindung zwischen dem Schweregrad der atopischen Dermatitis und dem Auftreten der psychischen Störungen hin [71]. Der Zusammenhang zwischen atopischer Dermatitis und dem Auftreten psychischer Erkrankungen zeigt sich somit durchgehend in allen Altersgruppen. Eine schwere atopische Dermatitis macht das Auftreten einer psychischen Erkrankung dabei wahrscheinlicher als leichtere Verlaufsformen.

Hautinfektionen sind eine typische Komplikation bei atopischer Dermatitis. Die häufigste Form ist die Sekundärinfektion mit *S. aureus*, die bei etwa 90 % aller Patienten vorkommt. Obwohl Patienten nicht unbedingt klinische Anzeichen einer Infektion aufweisen, scheint ein Zusammenhang zwischen der Besiedlung durch *S. aureus* und dem Schweregrad der atopischen Dermatitis zu bestehen [2, 72]. Darüber hinaus sind Patienten mit atopischer Dermatitis auch besonders anfällig gegenüber viralen Infektionen. Dabei stellen Infektionen mit Herpes simplex Typ 1 (*Eczema herpeticum*), dem Vaccinia-Virus (*Eczema vaccinatum*) oder anderen Viren eine ernsthafte Komplikation dar und können ohne Behandlung lebensbedrohlich werden [2,

72]. Hautinfektionen und Virusinfektion sind Komplikationen, die in allen Altersgruppen von Patienten mit atopischer Dermatitis auftreten und sowohl direkt als auch durch die erfolgreiche Therapie der Grunderkrankung behandelt werden können.

#### *Verlauf und Prognose*

Bei etwa 60 % der Patienten tritt die atopische Dermatitis bereits im ersten Lebensjahr, bei 85 bis 90 % in den ersten 5 Lebensjahren auf [73-75]. Die Symptome können bis zum Erwachsenenalter nachlassen, allerdings leiden ca. 33 % der Patienten, die als Kinder erkrankten, auch als Erwachsene noch unter atopischer Dermatitis [36]. Ein besonders hohes Risiko für ein langfristiges Fortbestehen der Krankheit haben Kleinkinder, die unter schwerer atopischer Dermatitis leiden, deren Eltern ebenfalls eine atopischen Erkrankung haben, die einer genetischen Risikogruppe angehören oder die bestimmten äußeren Auslösefaktoren ausgesetzt sind [76, 77].

#### ***Diagnose und Klassifikation der atopischen Dermatitis***

##### *Diagnose*

Die Diagnose erfolgt üblicherweise anhand des klinischen Erscheinungsbildes, unter Berücksichtigung der atopischen Eigen- und Familienanamnese. Biopsien sind nicht zwingend nötig, können zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung aber sinnvoll sein [2, 59].

Vor allem im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen werden publizierte Diagnosekriterien wie die wohl bekanntesten von Hanifin und Rajka verwendet [2, 78]. Auf Basis der Kriterien von Hanifin und Rajka wurden im Laufe der Zeit einfachere und fokussiertere Kriterienkataloge wie der der *United Kingdom (UK) Working Party* und der Kriterienkatalog der Konsensuskonferenz der *American Academy of Dermatology* entwickelt [59]. Der Kriterienkatalog der *American Academy of Dermatology* ist auf alle Altersgruppen anwendbar.

Bisher gibt es keinen verlässlichen Biomarker zur Diagnose der atopischen Dermatitis. Obwohl bei vielen Patienten ein erhöhter Plasmaspiegel an Immunglobulin E (IgE) vorliegt, eignet er sich nicht zur Diagnose der atopischen Dermatitis, da 20 % der Patienten keinen erhöhten IgE-Spiegel aufweisen [59].

##### *Extrinsische versus intrinsische Form*

Es gibt nach heutiger Auffassung zwei Varianten der atopischen Dermatitis, eine extrinsische (allergenabhängige) und eine intrinsische (allergenunabhängige) Form. Bei Patienten mit extrinsischer atopischer Dermatitis, welche etwa 80 % aller Patienten umfasst, wird ein deutlich erhöhter Plasmaspiegel an IgE beobachtet. Dieser geht häufig mit einer Sensibilisierung gegenüber verschiedenen Nahrungsmittel- oder Inhalationsallergenen einher. Auch Kinder, die in den ersten Lebensjahren zunächst der selteneren intrinsischen Form zugeordnet wurden, entwickeln häufig später doch IgE-Antikörper [79].

Die klinische Ausprägung der intrinsischen atopischen Dermatitis ähnelt der extrinsischen Form, allerdings ist bei der intrinsischen atopischen Dermatitis in der Regel keine Erhöhung

des IgE-Spiegels zu beobachten. Dennoch weisen auch diese Patienten eine pathologisch hohe Th2-Aktivität auf. Es ist daher unklar, ob der hohe IgE-Spiegel eine ursächliche Rolle im Pathomechanismus der atopischen Dermatitis spielt oder bei der extrinsischen atopischen Dermatitis lediglich als Begleiterscheinung der hohen Th2-Aktivität auftritt [80].

### *Schweregrad*

Um den Schweregrad der atopischen Dermatitis zu bestimmen, werden unter anderem zahlreiche Hautscores verwendet [2, 59, 81]. Manche enthalten neben objektiv erfassbaren Symptomen auch Angaben zum subjektiven Empfinden. Im Folgenden werden beispielhaft die am häufigsten verwendeten Hautscores beschrieben [82]. Die Hautscores sind für alle Altersgruppen anwendbar. Ihnen ist gemein, dass eine größere Punktzahl jeweils einer stärker ausgeprägten Form der atopischen Dermatitis entspricht:

- *SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)*  
Der SCORAD ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung des objektiven und subjektiven Schweregrades der atopischen Dermatitis, das 1993 von der European Task Force on Atopic Dermatitis entwickelt wurde [82, 83]. Er besteht aus drei Komponenten: der flächenhaften Ausdehnung der Erkrankung, der Intensität der Hautveränderungen sowie den subjektiven Parametern Schlaflosigkeit und Juckreiz. Die maximale Punktzahl beträgt 103.
- *Eczema Area and Severity Index (EASI)*  
Der EASI wurde vom *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)* abgeleitet, einem etablierten und validierten Hautscore zur Beurteilung der Psoriasis. Er ermittelt die objektive Krankheitsschwere, indem flächenhaftes Ausmaß und Intensität der Hautveränderungen in vier Körperbereichen bestimmt und miteinander verrechnet werden [84, 85]. Die maximale Punktzahl beträgt 72.  
Die internationale Initiative „*Harmonising Outcome Measures for Eczema*“ (HOME) empfiehlt den EASI als Hauptmessinstrument zum Therapieerfolg für den Bereich klinische Symptome der atopischen Dermatitis [86].
- *Investigator's Global Assessment (IGA)*  
Mit Hilfe des IGA bewertet der Arzt den Schweregrad der atopischen Dermatitis anhand einer Skala. Beim IGA sind unterschiedliche Skalen in Gebrauch, die zwischen maximal vier und sieben Punkten umfassen [87]. Der IGA ist einfacher zu verwenden als andere Hautscores und wird hauptsächlich bei klinischen Studien herangezogen [2].

Neben den Hautscores werden häufig auch Patientenfragebögen zur Bewertung der patientenberichteten Symptomatik oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Die internationale HOME Initiative empfiehlt für die Patienteneinschätzung der Symptomatik den Einsatz des *Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)* und eine numerischen Rating-Skala (NRS) zur Bewertung des Juckreizes [88, 89]. Beide Instrumente zur Einschätzung der Symptomatik können in allen Altersgruppen eingesetzt werden. Für die Patienteneinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität empfiehlt die HOME Initiative den *Dermatology Life*

*Quality Index* (DLQI) für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren, den *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) für Kinder ab 4 Jahren und den *Infants' Dermatitis Quality of Life Index* (IDQOL) für Kinder unter 4 Jahren [89]. Ihnen ist gemein, dass eine größere Punktzahl jeweils einer schwereren Symptomatik bzw. schlechteren Lebensqualität entspricht:

- **POEM**  
Der validierte, krankheitsspezifische Fragebogen erfasst und verrechnet die Häufigkeit des Auftretens sieben verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis [90, 91]. Er wurde für Kinder und Erwachsene entwickelt, um das Ausmaß der atopischen Dermatitis aus Sicht des Patienten zu erheben. Die maximale Punktzahl beträgt 28. Der POEM wird von der HOME-Initiative als Hauptmessinstrument zum Therapieerfolg in Bezug auf patientenberichtete Symptome empfohlen [88].
- **Juckreiz NRS**  
Zur Messung des Juckreizes dient eine 11-Punkt-Skala, die den schwersten Juckreiz innerhalb der letzten 24 Stunden aufzeichnet. Als validierte Messinstrumente dienen die *Peak Pruritus NRS* oder der *Worst Scratch/Itch Score* [92-94]. Die maximale Punktzahl beträgt 10.  
Die Beurteilung des Juckreizes der letzten 24 Stunden anhand einer 11-Punkt-Skala wird von der HOME-Initiative als Hauptmessinstrument zum Therapieerfolg in Bezug auf patientenberichtete Symptome empfohlen [89].
- **(C)DLQI und IDQOL**  
DLQI, CDLQI und IDQOL sind validierte Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen [95-97]. DLQI und CDLQI umfassen jeweils zehn Fragen aus folgenden Bereichen: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Der IDQOL umfasst ebenfalls zehn Fragen, die zur Einschätzung von Juckreiz und Kratzen, der Stimmung des Kindes sowie von Problemen in den Bereichen der Behandlung selbst, Schlaf, Spielen und Aktivitäten, Mahlzeiten, An- und Auskleiden und beim Baden des Kindes dienen. Die maximale Punktzahl beträgt bei allen Fragebögen jeweils 30.  
DLQI, CDLQI und IDQOL werden von der HOME-Initiative für die Altersgruppe ab 16 Jahren (DLQI), von 4 bis 16 Jahren (CDLQI) und unter 4 Jahren (IDQOL) als Hauptmessinstrumente zum Therapieerfolg in Bezug auf gesundheitsbezogenen Lebensqualität empfohlen [89].

In Anlehnung an das Stufentherapieschema (siehe Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2) sprechen die Leitlinien von einer milden Ausprägung bei leichten Ekzemen, von einer mittelschweren bei moderaten Ekzemen und von einer schweren atopischen Dermatitis bei persistierenden, schwer ausgeprägten Ekzemen [2, 35].



Die deutsche Leitlinie empfiehlt zur Objektivierung der Schweregradeinteilung die Verwendung der Schweregrad-Scores SCORAD, EASI oder den einfacheren IGA, nennt jedoch keine quantitativen Grenzen zu Schweregraden oder Schwellenwerten [2]. Aus den Checklisten der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Indikationsstellung der Systemtherapie bei atopischer Dermatitis lassen sich jedoch Schwellenwerte für eine mittelschwere und schwere atopische Dermatitis für den SCORAD und den EASI ableiten [98-100]. Auch in der US-amerikanischen Leitlinie und der evidenz- und konsensbasierten europäischen Leitlinie der *European Academy of Dermatology and Venerology* finden sich keine festen Definitionen der Schweregrade anhand von Schweregrad-Scores [35, 59]. Andere Publikationen empfehlen eine Einteilung der Schweregrade anhand des EASI oder IGA [87, 101, 102]. Tabelle 3-1 gibt eine Übersicht über mögliche Methoden zur Schweregradeinteilung.

Tabelle 3-1: Beispiele für Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis

Schweregrad	SCORAD [98-100]	EASI [98-100]	EASI [102]	EASI [101]	IGA <sup>a</sup> [87]
Clear (läsionsfreies Hautbild)	n. v.	n. v.	0	0	0
Almost clear (beinahe läsionsfreies Hautbild)	n. v.	n. v.	0,1-1,0	n. v.	1
Leicht	n. v.	n. v.	1,1-7,0	0,1-5,9	2
Mittelschwer	> 40	> 15	7,1-21,0	6,0-22,9	3
Schwer	> 50	> 21	21,1-50,0	23,0-72	4
Sehr schwer	n. v.	n. v.	50,1-72,0	n. v.	n. v.

a: Beim IGA sind unterschiedliche Skalen in Gebrauch, die zwischen maximal vier und sieben Punkten umfassen. An dieser Stelle wird beispielhaft eine Skala von 0-4 Punkten dargestellt, wie sie auch in Studien mit Dupilumab verwendet wurde [6].  
n. v.: nicht verwendet

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [103, 104].

Art und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

### 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.*

### **Bisherige Behandlungsmöglichkeiten**

Die atopische Dermatitis ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende Hautkrankheit, in deren Verlauf sich Phasen aus akuten Exazerbationen und Phasen der Verbesserung der Symptomatik abwechseln. Je nach Schwere der Erkrankung weisen die Exazerbationen unterschiedlich starke Symptomatik und Dauer auf [2].

Eine Behandlung der atopischen Dermatitis mit kurativem Anspruch steht zum jetzigen Zeitpunkt nicht zur Verfügung. Bei der Wahl der Therapie steht demnach die Linderung der Symptomatik im Mittelpunkt. Da dabei neben der allgemeinen Krankheitschwere auch unetere Faktoren wie die Schwere der aktuell bestehenden Läsionen, das Patientenalter, die Jahreszeit sowie die häufig auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen durch den Einsatz von nur kurzzeitig anwendbaren Systemtherapien zu berücksichtigen sind, zeichnet sich der Therapiealltag durch eine häufige Anpassung der einzelnen Therapiebestandteile aus. Eine ohne enge zeitliche Beschränkung anwendbare Systemtherapie mit gutem Sicherheitsprofil, wie sie Dupilumab darstellt, stand Kindern unter 6 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis bisher nicht zur Verfügung.

Zur Beschreibung der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten werden die wesentlichen Elemente der deutschen und der europäischen evidenz- und konsensbasierten Leitlinie im Folgenden zusammengefasst. Für Kinder nicht empfohlene oder aufgrund fehlender Datenlage nicht bewertete Therapieansätze werden dabei nicht berücksichtigt [2, 35, 105, 106].

Um die Krankheitschwere sowie die individuellen Phasen im Krankheitsverlauf der atopischen Dermatitis ausreichend zu berücksichtigen, empfehlen die Leitlinien je nach Hautzustand vier Therapiestufen, die eine Vielzahl individuell angepasster Maßnahmen beinhalten (siehe Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2). Die Therapiemaßnahmen der nächsthöheren Stufe sind dabei jeweils zusätzlich zu den Maßnahmen der vorherigen Stufen vorgesehen.

#### ***Stufenschema Stufe 1 (trockene Haut)***

Neben der Vermeidung von Provokationsfaktoren (wie z. B. der Exposition mit Allergenen) empfehlen die Leitlinien in der ersten Stufe die Anwendung der Basistherapie. Hierzu gehören Hautpflegeprodukte wie Salben oder Öl-in-Wasser-Emulsionen, ggf. auch unter Zusatz von Harnstoff oder Glycerin. Die Leitlinien empfehlen die Anwendung der Basistherapie präventiv und auch bei fehlenden Zeichen der Entzündung über alle Stufen des Therapieschemas. Die Basistherapie mit Hautpflegeprodukten stellt einen der wichtigsten Bestandteile der Therapie dar und kann zur Einsparung von Kortikosteroid-Anwendungen führen.

#### ***Stufenschema Stufe 2 (Leichte Ekzeme; leichte atopische Dermatitis)***

Zur medikamentösen First-Line-Therapie der atopischen Dermatitis empfehlen die Leitlinien die Anwendung niedrig potenter topischer Kortikosteroide (TCS; Klasse I und II). Deren Einsatz soll dabei hinsichtlich ihrer Wirkstärke gemäß dem lokalen Schweregrad, der

Lokalisation sowie dem Patientenalter angepasst werden. In der Regel werden TCS befristet oder als Intervalltherapie, auch über den Zeitraum der Abheilung hinaus, eingesetzt. An besonderen Lokalisationen wie z. B. dem Gesicht, dem Hals oder intertriginösen Hautarealen werden niedrig potente topische Calcineurininhibitoren (TCI; Pimecrolimus) anstelle von TCS empfohlen. Als First-Line-Therapie entspricht dieser Einsatz von TCI sowohl bei Tacrolimus, als auch bei Pimecrolimus einer Off-Label-Therapie und ist laut Therapiehinweisen unwirtschaftlich [107].

### ***Stufenschema Stufe 3 (moderate Ekzeme; mittelschwere atopische Dermatitis)***

Für Patienten mit mittelschwer ausgeprägter atopischer Dermatitis, welche durch die oben beschriebenen Behandlungsoptionen keinen zufriedenstellenden Therapieerfolg erfahren, empfehlen die Leitlinien zusätzlich zu den unter Stufe 1 und 2 genannten Maßnahmen den Einsatz höher potenter TCS der Klasse III und TCI (Tacrolimus). Weiterhin wird mit Stufe 3 auch die proaktive Therapie mit TCS und TCI eingeführt. Im Falle von TCS ist dies allerdings eine Off-Label-Therapie.

TCS und TCI können eine Vielzahl markanter Nebenwirkungen aufweisen. Die Leitlinien geben hier für TCS – insbesondere bei unsachgemäßer Anwendung – beispielsweise Hautatrophie, Teleangiectasien, Hautinfektionen, periorale Dermatitis, steroidinduzierte Rosazea, Striae distensae und Kontaktallergie gegen Kortikosteroide an. Des Weiteren können Hypopigmentierung und Akne auftreten [108]. Aufgrund des Sicherheitsprofils ist eine Reduktion des Einsatzes höher potenter TCS für den Patienten wünschenswert. Für TCI werden u. a. ein Brennen der Haut, Juckreiz und ein erhöhtes Risiko für Herpesinfektionen berichtet. Aufgrund eines möglichen kanzerogenen Potentials führte die *Food and Drug Administration* (FDA) *Black-Box-Warnings* für TCI (Pimecrolimus und Tacrolimus) ein [109], neuere Meta-Analysen zeigen jedoch, dass das Risiko geringer sein könnte als ursprünglich angenommen [110, 111]. Eine Langzeitstudie an Kindern, die topisch mit Tacrolimus behandelt wurden, stellt kein erhöhtes Krebsrisiko bei diesen Kindern fest [112].

### ***Stufenschema Stufe 4 (persistierende, schwere Ekzeme; schwere atopische Dermatitis)***

Neben den Maßnahmen der vorherigen Stufen wird für schwere atopische Dermatitis der Einsatz der systemischen immunsuppressiven Therapie empfohlen. Die systemische immunsuppressive Therapie umfasst nichtsteroidale Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil und die kurzzeitige Anwendung systemischer Kortikosteroide (OCS). In der europäischen Leitlinie werden darüber hinaus Empfehlungen für die Antikörpertherapie mit Dupilumab oder Tralokinumab sowie für die Therapie mit den Januskinase-Inhibitoren Baricitinib und Upadacitinib ausgesprochen. Eine Zulassung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren haben von den Antikörpern und Januskinase-Inhibitoren neben Dupilumab noch Tralokinumab und Upadacitinib, welche allerdings beide erst ab  $\geq 12$  Jahren zugelassen sind.

Die Anwendung nichtsteroidaler Immunsuppressiva wird in den Leitlinien für Kinder mit schwerer atopischer Dermatitis als Off-Label-Therapieoption empfohlen. Der Einsatz von OCS ist dagegen aufgrund gravierender Nebenwirkungen laut der gültigen Version der deutschen

S2k-Leitlinie auf die Schubunterbrechung im Rahmen einer Kurzzeittherapie (d. h. auf wenige Wochen) zu begrenzen und wird in der aktuelleren, europäischen Leitlinie für Kinder nicht empfohlen [35, 105]. Daher findet bei Kindern unter 6 Jahren, die sich in fachärztlicher Behandlung befinden, so gut wie keine Anwendung von OCS statt.

Zu den Nebenwirkungen bei OCS zählen vorübergehende Wachstumsverzögerungen durch Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, Osteoporose, Abnahme der Hautdicke, Magenulzera, Cushing-Syndrom, Schwächung des Immunsystems und dadurch eine höhere Infektanfälligkeit und verlangsamte Wundheilung [113, 114]. Zudem gibt es Hinweise, dass es nach Absetzen von OCS zu einem Wiederauftreten und einer Intensivierung der Krankheitsschwere kommen kann (Rebound-Effekt) [115-117].

Doch auch die in der Off-Label-Therapie empfohlenen nichtsteroidalen Immunsuppressiva weisen markante Nebenwirkungen auf. Bei Ciclosporin verweisen die Leitlinien beispielsweise auf eine von Ciclosporin ausgehende Nephrotoxizität. Diese macht eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktionsparameter sowie der Blutdruckwerte nötig, was die betroffenen Kinder zusätzlich belastet. Weitere Quellen berichten vom möglichen Auftreten von Tremor, Hypertrichose und Gingivahyperplasie [116, 118]. Besondere Warnhinweise bestehen u. a. für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Infektionen, Lymphomen und anderen Malignomen [118].

Sowohl OCS als auch Ciclosporin sind breit wirkende immunsuppressive Substanzen, welche eine Vielzahl von immunregulatorischen Prozessen sowie Zelltypen beeinflussen. Sie sind somit nicht als Therapien anzusehen, die sich gezielt gegen den zugrundeliegenden Pathomechanismus der atopischen Dermatitis richten. Ihre beschriebenen Neben- und Folgewirkungen sind insbesondere in der in diesem Dossier behandelten Altersgruppe von 6 Monaten bis 5 Jahren hochproblematisch und ihre Vermeidung äußerst wünschenswert.

### **Dupilumab adressiert den ungedeckten therapeutischen Bedarf für Kinder mit schweren Verlaufsformen der atopischen Dermatitis**

Für viele Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit leichteren Verlaufsformen bestehen mit dem oben beschriebenen, topischen Therapiespektrum ausreichende Möglichkeiten, die Symptomatik zufriedenstellend zu kontrollieren. Demgegenüber stehen allerdings Kinder mit schweren Formen der atopischen Dermatitis, für die hinsichtlich des Entzündungsgeschehens und der klinischen Symptomatik nur unbefriedigende Therapiemöglichkeiten bestehen. Bisher gab es für Kinder mit schwerer atopischer Dermatitis nur Therapeutika, die keine altersentsprechende Zulassung haben und mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind.

Die bei schwereren Verlaufsformen der atopischen Dermatitis auftretenden Symptome, insbesondere der oft extrem starke Juckreiz, können dabei einen gravierenden Einfluss auf die Lebensqualität der Kinder haben. So führt der Juckreiz zu Schlafstörungen und beeinträchtigt die Stimmung sowie das Spiel- und Sozialverhalten der Kinder negativ [45, 46]. Juckreiz und Schlafstörungen sind dabei bei vielen Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis ein Problem, dass sie jeden Tag belastet [44]. Auch die Interaktion der erkrankten Kinder mit den Eltern beim Füttern, Kleidungswechsel, Baden und generellem Körperkontakt kann gestört sein [57].

Diese Beobachtungen legen nahe, dass das derzeitig zur Verfügung stehende Therapiespektrum keine geeignete, nachhaltig wirksame Behandlungsoption aufweist, um die Symptomatik schwererer Verlaufsformen der atopischen Dermatitis zufriedenstellend zu kontrollieren.

Für Kinder unter 6 Jahren mit atopischer Dermatitis, die nicht in ausreichender Weise auf die zugelassenen, topischen Arzneimittel ansprechen, diese aufgrund von Unverträglichkeiten, Alterseinschränkungen oder Kontraindikationen nicht anwenden können oder aufgrund der zeitlichen Begrenzungen in der Anwendungsdauer absetzen müssen, stehen derzeit keinerlei zugelassenen Optionen für die erforderliche Langzeittherapie zur Verfügung. Die off-label anwendbaren systemischen Therapieoptionen für atopische Dermatitis sind mit einem erhöhten Risiko an Nebenwirkungen verbunden, die es bei diesen sehr jungen Kindern möglichst zu vermeiden gilt. Entsprechend werden z.B. OCS bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen. Dies verdeutlicht, wie hoch der therapeutische Bedarf nach indikationsspezifischen, langfristig anwendbaren, effektiven und sicheren Therapeutika für diese Population ist [119].

Insgesamt besteht ein erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für Kinder unter 6 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die auf eine potente systemische Therapie angewiesen sind. Für diese Kinder besteht ein erheblicher Leidensdruck, insbesondere durch den stigmatisierenden Aspekt der Erkrankung, den oft unerträglichen Juckreiz und die damit einhergehende Schlaflosigkeit sowie durch negative Auswirkungen auf viele Aspekte einer „normalen Kindheit“ bis hin zu Störungen der Eltern-Kind-Bindung und der Entwicklung der Kinder. So ist eine Erkrankung an atopischer Dermatitis in der Kindheit mit Wachstumsstörungen und einem vermehrten Auftreten von ADHS und psychischen Erkrankungen assoziiert [67-69, 120]. Zudem leiden Kinder, die bereits in jungen Jahren an atopischer Dermatitis erkranken, später im Leben häufig an den klassischen, pathophysiologisch ähnlichen Komorbiditäten wie Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis/Rhinoconjunktivitis und Nahrungsmittelallergien, die zusätzlich zum Leidensdruck der Kinder beitragen können. Eine frühzeitige, effektive Intervention verspricht Hoffnung, diese Komorbiditäten abschwächen oder sogar verhindern zu können [62, 63].

Mit der Zulassungserweiterung des vollhumanen, zielgerichteten und spezifisch wirksamen Antikörpers Dupilumab wird nun erstmals eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für die schwere atopische Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren ermöglicht und damit der große therapeutische Bedarf dieser schwierig zu behandelnden pädiatrischen Population adressiert.

Der hohe therapeutische Wert von Dupilumab wurde für Erwachsene bereits durch den Beschluss des G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bestätigt [121], für die Anwendung von Dupilumab bei Jugendlichen und Kindern von 6 bis 11 Jahren wurde ebenfalls ein Zusatznutzen ausgesprochen [122, 123]. Weiterhin wurde die Anwendung von Dupilumab bei Erwachsenen schon kurz nach der Genehmigung für das Inverkehrbringen in der europäischen Leitlinie als Behandlungsempfehlung inkludiert, mittlerweile wird dort Dupilumab für die Behandlung von Kindern ab 6 Jahren empfohlen (siehe Abbildung 3-2). Mit der Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ der deutschen Leitlinie vom 26.06.2020 wurde die Anwendung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen

Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen empfohlen, der zu diesem Zeitpunkt noch als off-label zu bewertende Einsatz bei Kindern unter 12 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis wurde ebenfalls positiv bewertet [105]. Mittlerweile ist Dupilumab zur Behandlung von Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis ab 6 Monaten zugelassen [103, 104]. Die klinischen Daten für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren zeigen, dass Dupilumab auch für diese pädiatrische Population den therapeutischen Bedarf decken kann. Untersuchungen zeigen zudem, dass eine Therapie mit Dupilumab auch dazu führt, dass sich die geschädigte Hautbarriere regeneriert, sich damit zusammenhängende Gen-Dysregulationen verbessern und die Besiedelung der Haut mit *S. aureus* abnimmt [124-128]. Eine Therapie mit Dupilumab könnte also auch auf dieser Ebene zur langfristigen Verbesserung der Symptomatik der atopischen Dermatitis beitragen. Darüber hinaus zeigte Dupilumab in allen klinischen Studien ein sehr gutes Sicherheitsprofil, so dass es auch in der äußerst vulnerablen Altersgruppe ab 6 Monaten ohne größere Bedenken eingesetzt werden kann.

### Zusammenfassung

Bei Kindern unter 6 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis ist mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen kein dauerhafter zufriedenstellender Therapieerfolg zu erreichen. Die bisherigen Therapieoptionen sind vornehmlich topischer Art, zielen im Wesentlichen auf Symptomlinderung ab und haben für den Schweregrad eine zu geringe Wirksamkeit.

Der Leidensdruck der Kinder ist aufgrund der schweren klinischen Symptomatik, der Chronizität der Erkrankung und der durch die Krankheit verursachten Einschränkungen groß. Im Vordergrund steht der oft unerträgliche, chronisch präsente Juckreiz und die damit einhergehenden Schlafstörungen, die zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen und auch die soziale und psychische Entwicklung des Kindes beeinträchtigen können. Zudem leiden Kinder, die bereits in jungen Jahren an atopischer Dermatitis erkranken, später im Leben häufig an klassischen Komorbiditäten wie Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und Nahrungsmittelallergien, die zusätzlich zum Leidensdruck beitragen können.

Die Chronizität der atopischen Dermatitis macht zudem eine Behandlung oft über Jahre oder Jahrzehnte hinweg notwendig. Gerade für Kinder mit schwerer Verlaufsform ist der therapeutische Bedarf besonders hoch. So finden sich in den Leitlinien für schwere atopische Dermatitis ausschließlich Off-Label-Therapien in Ergänzung zu den bei leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis empfohlenen Topika. Jedoch stehen einer längerfristigen Gabe von stark wirksamen TCS der Klasse III oder der Anwendung der Off-Label-Systemika und OCS schwerwiegende Nebenwirkungen und ein potenzieller Rebound-Effekt entgegen.

Für Kinder unter 6 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, bei denen die Besserung unter leitliniengerechter Therapie ausbleibt, besteht daher ein erheblicher therapeutischer Bedarf für eine wirksame Langzeittherapie mit gutem und beherrschbarem Sicherheitsprofil. Durch die bessere Kenntnis der zugrundeliegenden Mechanismen der atopischen Dermatitis gelingt es nun, zielgerichtet Signalwege der Schlüsselzytokine IL-4 und IL-13 zu blockieren und damit

selektiv einzelne Aktivierungskaskaden des Immunsystems zu beeinflussen. Dupilumab als spezifischer monoklonaler Antikörper ist derzeit die einzige zugelassene Behandlungsmöglichkeit bei Kindern unter 6 Jahren, die diesen therapeutischen Bedarf bei schwerer atopischer Dermatitis decken kann.

### 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.*

Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Kindern spezifisch für Deutschland sind nur begrenzt vorhanden. Existierende Erhebungen sind darüber hinaus nur bedingt vergleichbar, da sie auf unterschiedlichen methodischen Ansätzen basieren.

Im Rahmen der Dossiererstellung wurde daher eigens eine Analyse von Routinedaten Gesetzlicher Krankenversicherungen (GKV) durchgeführt [129]. Hierbei wurden die Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren ermittelt. Vergleichbare Datenbankanalysen wurden im Rahmen anderer Nutzendossiers bereits herangezogen und von Seiten des IQWiG prinzipiell akzeptiert [130-133]. Darüber hinaus wurde ein analoges Vorgehen auch in den Nutzenbewertungsverfahren zu Dupilumab in der Indikation der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen durch das IQWiG als prinzipiell geeignet anerkannt [134-136].

Auf Basis der Datenbankanalyse werden in diesem Abschnitt die Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren abgeleitet. Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse werden den Angaben aus der Literatur gegenübergestellt und Abweichungen diskutiert. Bei der Darstellung von Hochrechnungen auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgt zur Berücksichtigung von Unsicherheiten die Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls.

#### GKV-Routinedatenanalyse

##### *Datenbasis*

Zur Herleitung versorgungsepidemiologischer Daten wurde die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) genutzt. Die InGef-Forschungsdatenbank enthält longitudinale Daten der Inanspruchnahme und Ressourcenverbräuche von ca. 8 Millionen Versicherten anonymen aus rund 60 Betriebs- und Innungskrankenkassen (Stand: 23.04.2021). Für Versorgungsforschungsprojekte wird eine

Stichprobe aus den Versichertenanonymen verwendet, welche gemäß der Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland aus der Datenbank gezogen wurde. Diese Stichprobe enthält ca. 4 Millionen Versichertenanonyme pro Jahr und ermöglicht eine longitudinale Betrachtung der Versicherten über sechs Jahre [129]. Die dabei ermittelten absoluten und relativen Häufigkeiten bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren wurden im Anschluss auf die deutsche Gesamtpopulation hochgerechnet. Die auswertungsrelevante Patientenpopulation basiert auf Patienten, die im jeweiligen Beobachtungsjahr durchgängig versichert waren oder im betrachteten Jahr geboren oder verstorben sind. Neben den Stammdaten der Patienten wie Alter und Geschlecht wurden insbesondere Angaben zur Diagnose (atopische Dermatitis) sowie zur Arzneimittelversorgung herangezogen. Der Auswertungszeitraum erstreckt sich auf die Jahre 2014 bis 2019.

### Methodik

Die Berechnung der 12-Monats-Prävalenz basiert auf dem Zeitraum 2014-2019 der InGef-Forschungsdatenbank. Es wurden Versicherte im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren (bezogen auf den 01.01. der jeweiligen Beobachtungsjahre) in die Analyse eingeschlossen, welche über das jeweilige Beobachtungsjahr durchgängig versichert sein mussten oder im betrachteten Jahr geboren oder verstorben sind.

Die Diagnosen basieren auf der *International Classification of Diseases (ICD)-10* Kodierung in der jeweils gültigen Fassung. Zur Berechnung der Prävalenz wurde die folgende ICD-Kodierung herangezogen: L20.- Atopisches (endogenes) Ekzem (folgend L20.). Es ist davon auszugehen, dass die Berechnung auf Grundlage der L20.-basierten Diagnosen eine gute Näherung der tatsächlichen Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland darstellt.

Zur Prävalenzermittlung wurde das für chronische Erkrankungen etablierte M2Q-Kriterium angewendet [137]. Neben Patienten mit einer stationären Hauptdiagnose wurden Patienten mit mindestens zwei gesicherten ambulanten L20.-Diagnosen in zwei unterschiedlichen Quartalen (M2Q) im betrachteten Jahr herangezogen (siehe Abbildung 3-6).

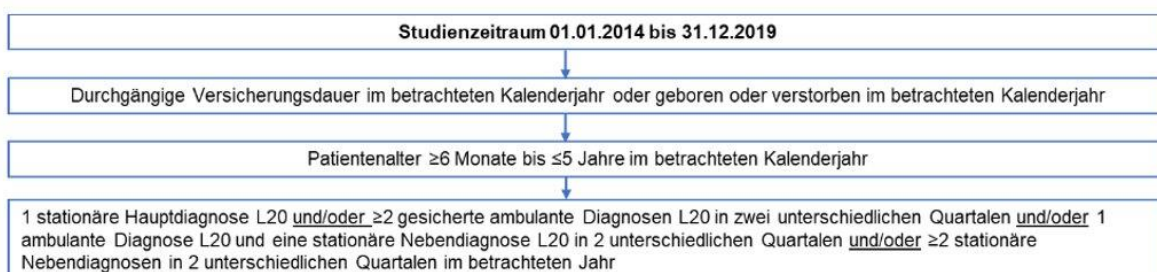


Abbildung 3-6: Versichertenaufgriff zur Prävalenzermittlung



Eine stationäre Hauptdiagnose gilt als ausreichend sicher. Stationäre Nebendiagnosen wurden aufgrund ihrer geringeren Sicherheit im Vergleich zu Hauptdiagnosen wie ambulante Diagnosen behandelt (M2Q). So wurden auch Patienten mit einer ambulanten L20.-Diagnose und einer stationären L20.-Nebendiagnose bzw. zwei stationären L20.-Nebendiagnosen in zwei unterschiedlichen Quartalen berücksichtigt.

Die Berechnung der Inzidenz für das Jahr 2019 basiert auf dem Zeitraum 2014-2019 der InGef-Forschungsdatenbank. Es wurden Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren (bezogen auf das Beobachtungsjahr 2019) in die Analyse eingeschlossen, welche keinerlei L20.-Diagnose (stationär oder ambulant) in den Jahren 2014 bis 2018 aufwiesen und im Jahr 2019 eine Diagnose analog zur Prävalenzermittlung erhielten.

### **Angaben zur Prävalenz auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse**

Tabelle 3-2: Berechnung der Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse

Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren	Versicherte im Datensatz	gesicherte Diagnose einer atopischen Dermatitis <sup>a</sup>	12-Monats-Prävalenz in der Datenbank <sup>b</sup> [%]
2019	207.364	14.804	7,14
Quelle: Auswertung anhand der InGef-Forschungsdatenbank [129] a: L20.- Atopisches (endogenes) Ekzem b: Berücksichtigt wurde eine Alters- und Geschlechtsstandardisierung; die Angabe erfolgt in Form gerundeter Werte GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse ergibt sich die in Tabelle 3-2 dargestellte Prävalenz. Um Abweichungen zwischen der eingeschlossenen Versichertenstruktur der InGef-Forschungsdatenbank und der Bevölkerungsstruktur in Deutschland zu berücksichtigen, wurde die Prävalenz hinsichtlich der Einflussgrößen Alter und Geschlecht standardisiert [129]. Die 12-Monats-Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren in Deutschland im Jahr 2019 beträgt demnach **7,14 %**. Hieraus ergeben sich für die Gesamtbevölkerung durch Hochrechnung auf Basis der Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes **336.954** (95 %-KI: 331.381; 342.615) Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit atopischer Dermatitis in Deutschland (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Hochrechnung auf die Anzahl der an atopischer Dermatitis erkrankten Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung 2014-2019

Bezeichnung der Population	12-Monats-Prävalenz <sup>a, b</sup>	Hochrechnung Gesamtbevölkerung <sup>b</sup> Anzahl Patienten [95 %-KI]	Hochrechnung GKV-Versicherte <sup>b</sup> Anzahl Patienten [95 %-KI]
Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren	7,14 %	<b>336.954</b> [331.381; 342.615]	<b>296.576</b> [291.671; 301.558]
Quelle: Auswertung anhand der InGef-Forschungsdatenbank [129] a: 12-Monats-Prävalenz innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung b: Berücksichtigt wurde eine Alters- und Geschlechtsstandardisierung; die Angabe erfolgt in Form gerundeter Werte			

### Angaben zur Prävalenz auf Basis weiterer Quellen

Als weitere Quellen zur Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren in Deutschland wurden drei relevante Publikationen identifiziert. Da es Hinweise darauf gibt, dass sich die Prävalenz selbst innerhalb Westeuropas stark unterscheidet [138, 139], wurden nur Angaben zur Epidemiologie in Deutschland berücksichtigt. Bei den identifizierten Quellen handelt es sich um die Daten der zweiten Folgerhebung der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Welle 2, 2014 bis 2017) [140], um die Publikation einer GKV-Routinedatenanalyse von Augustin *et al.* [141] und um eine internationale Querschnittsstudie von Silverberg *et al.* zur Prävalenz von atopischer Dermatitis bei Kindern, die auch Daten aus Deutschland beinhaltet [142]. Diese werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

KiGGS ist Bestandteil des Gesundheitsmonitorings am Robert Koch-Institut und beinhaltet unter anderem wiederholt durchgeführte und für Deutschland repräsentative Querschnitterhebungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren. Bislang wurden zwei KiGGS-Studien durchgeführt (KiGGS Welle 1 und 2) [140, 143]. KiGGS Welle 2, die aktuellere der KiGGS-Studien, fand von 2014 bis 2017 statt. Im Rahmen der Erhebung wurden Angaben zu allergischen Erkrankungen bei den Eltern erfragt; aus diesen Angaben wurden Lebenszeit- und 12-Monats-Prävalenzen allergischer Erkrankungen der Kinder und Jugendlichen abgeleitet [140]. Insgesamt wurden in der Indikation der atopischen Dermatitis Daten zu 14.722 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren erhoben. Es ergaben sich als 12-Monats-Prävalenzen 10,0 % (95 %-KI: 8,0; 12,3) für die Altersgruppe 0 bis 2 Jahre und 8,0 % (95 %-KI: 6,9; 9,2) für die Altersgruppe 3 bis 6 Jahre.

Die Analyse von Augustin *et al.* umfasst GKV-Versicherte im Alter unter 18 Jahren der Gmünder Ersatzkasse im Jahr 2009 [141]. In die Analyse gingen 293.181 Kinder und Jugendliche ein. Dabei wurden anhand von L20.-Diagnosen Prävalenzen von 17,13 % bei den Kindern von 0 bis 2 Jahren und 12,87 % bei den Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren berichtet.

Die Querschnittsstudie von Silverberg *et al.* wurde zwischen September 2018 und März 2019 in insgesamt 18 Ländern Europas (inklusive Deutschland), Nord-, Mittel- und Südamerikas, des mittleren Ostens und Ostasiens durchgeführt [142]. In einer internetbasierten Umfrage

wurden Eltern von insgesamt 65.661 Kindern und Jugendlichen zwischen 6 Monaten und 17 Jahren über eine Diagnose der atopischen Dermatitis bei ihren Kindern sowie ggf. der Krankheitsschwere befragt. Die Prävalenz der Krankheit wurde dabei mit Hilfe der Kriterien der *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) und dem mündlichen Bericht der Teilnehmenden über eine durch einen Arzt gestellte Diagnose der Krankheit bestimmt. Die Krankheitsschwere wurde mit Hilfe des *Patient Global Assessment* (PtGA) und des *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) bestimmt, welche durch die Teilnehmenden ausgefüllt wurden. In der Altersgruppe von 6 Monaten bis 5 Jahren wurde für Deutschland eine allgemeine 12-Monats-Prävalenz der atopischen Dermatitis von 7,1 % (ISAAC-Kriterien + ärztliche Diagnose) bis 17,0 % (nur ISAAC-Kriterien) festgestellt. Der Anteil an Fällen mit schwerer atopischer Dermatitis lag bei den erkrankten Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren zwischen 7,8 und 12,3 %, je nachdem, welche Art der Diagnose-Stellung zugrunde lag und welcher Fragebogen zur Feststellung der Krankheitsschwere herangezogen wurde.

### ***Diskussion der Angaben zur Prävalenz auf Basis weiterer Quellen***

Der mit Hilfe der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Wert von 7,14 % (Tabelle 3-3) liegt am unteren Ende der Spanne der von KiGGS, Augustin *et al.* und Silverberg *et al.* angegebenen Prävalenzwerte. Eine direkte Vergleichbarkeit der hier angeführten Erhebungen ist allerdings nicht gegeben. Dafür sind die Erhebungsmethoden, die Analysezeiträume, die beobachteten Altersgruppen, sowie die Jahre der Durchführung zu unterschiedlich. Entsprechend sind auch die aus den genannten Studien abgeleiteten Prävalenzen nicht direkt mit den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse von Sanofi vergleichbar.

So sind Erhebungen wie KiGGS, im Zuge derer ärztliche Diagnosen indirekt durch die Eltern der Patienten berichtet werden [140], mit größerer Unsicherheit behaftet als die Auswertung gesicherter ärztlicher Diagnosen auf Basis von Abrechnungsdaten. Im Falle indirekt berichteter Diagnosen liegen keine direkt überprüfbaren ärztlichen Angaben zur Erkrankung vor und eine Aushändigung einer schriftlichen Dokumentation der Diagnose an GKV-versicherte Patienten oder deren Eltern erfolgt in der Regel nicht [140, 143]. Bei entsprechenden Erhebungen kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass ärztliche Diagnosen in den Studien falsch wiedergegeben werden.

In der GKV-Routinedatenanalyse von Augustin *et al.* wurden die Daten einer einzelnen Krankenkasse (Gmünder Ersatzkasse mit 1,64 Millionen Versicherten) herangezogen, die bereits aus dem Jahr 2009 stammen [141]. Die erhobenen Daten beziehen sich somit auf einen kleineren Datenpool und sind weniger aktuell als die für dieses Dossier durch Sanofi durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse (60 Betriebs- und Innungskrankenkassen mit rund 8 Millionen Versicherten anonymen). Darüber hinaus sind der Publikation keine genaueren Angaben zur Diagnosestellung zu entnehmen; vermutlich reichte bereits eine gesicherte ambulante Diagnose L20. im Jahr 2009 aus, um in die Analyse einzugehen. Dies könnte zu der höheren Prävalenz im Vergleich zu der durch Sanofi vorgelegten Analyse beitragen. Für chronische Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis ist die Diagnosestellung in zwei unterschiedlichen Quartalen (M2Q) ein etabliertes Kriterium zur Einbeziehung in die Analyse. Dies entspricht auch der Vorgehensweise bei der Ermittlung des morbiditätsorientierten

Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA) der Krankenkassen [137]. Auch Sanofi erachtet das Heranziehen des M2Q-Kriteriums als adäquate Methode zur Prävalenzermittlung.

Die Ergebnisse der Querschnittsstudie von Silverberg *et al.* sind aus mehreren Gründen mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. So kann die gewählte Art der Erhebung über Selbstauskünfte der Patienten oder ihrer Eltern zu einer falschen Klassifizierung der Krankheitsschwere führen. Die dadurch entstehende Unsicherheit spiegelt sich darin wider, dass z. B. die Angaben zur allgemeinen Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren in Deutschland um ein Vielfaches schwanken. Die Berechnung der Prävalenz ist vor allem davon abhängig, ob eine ärztliche Diagnose mit einbezogen wurde (Prävalenz: 7,1 %) oder die Diagnose allein anhand der ISAAC-Kriterien gestellt wurde (Prävalenz: 17,0 %). Dies deutet darauf hin, dass die Feststellung der atopischen Dermatitis durch die Eltern zu einer starken Überschätzung der Prävalenz führt. Weiterhin sind die zur Feststellung des Schweregrads der Erkrankung genutzten Fragebögen für diesen Zweck eher unüblich und werden nicht von Leitlinien für die Feststellung des Schweregrads aufgeführt. Der verwendete Fragebogen POEM wird zwar von der HOME-Initiative zur Bewertung des Therapieerfolges, nicht jedoch zur grundsätzlichen Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung empfohlen [88]. Darüber hinaus ist die Anzahl an in die Analyse eingegangenen Kindern nicht ausreichend für belastbare Aussagen. So fand die Bewertung des Schweregrades der Erkrankung nur bei 32 bzw. 75 Kindern in Deutschland zwischen 6 Monaten und 5 Jahren statt, was für eine zuverlässige Extrapolation der Ergebnisse auf die gesamte Population in dieser Altersgruppe (ca. 4,8 Millionen Kinder von 0 bis 5 Jahren [144]) nicht ausreichend sein kann.

### ***Fazit zur Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern in Deutschland***

Zur Angabe der Prävalenz wurden GKV-Routinedatenanalysen sowie publizierte Quellen herangezogen. Die beschriebenen Studien KiGGS, Augustin *et al.* und Silverberg *et al.* weisen verschiedene Quellen für Unsicherheiten auf und basieren zum Teil auf älteren Daten. Die durch Sanofi beauftragte GKV-Routinedatenanalyse ist die aktuellste der verfügbaren Erhebungen zur atopischen Dermatitis in Deutschland und operationalisiert die Forschungsfrage in einem pragmatischen Ansatz. Daher werden alle berechneten epidemiologischen Kennzahlen auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse abgeleitet.

### **Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Prävalenz der atopischen Dermatitis**

Die Häufigkeit des Vorliegens der atopischen Dermatitis variiert in Abhängigkeit des Alters. Kinder sind deutlich häufiger betroffen als Erwachsene [145]. Eine solche Altersstruktur wird zum Teil durch die oben bereits erwähnten Quellen [140, 141] gestützt, die ebenso eine kontinuierliche Abnahme der Prävalenz mit zunehmendem Alter der Kinder berichten; die Studie von Silverberg *et al.* zeigt keine klare altersabhängige Entwicklung der Prävalenz [142]. Die für dieses Dossier durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse zeigt für das geplante Anwendungsgebiet zunächst einen Anstieg der Prävalenz von Neugeborenen bis zu den 2-Jährigen und anschließend ebenfalls eine Tendenz zur Abnahme der Prävalenz bis zu den 6-Jährigen (siehe Abbildung 3-7) [129]. Bei den jüngsten Kindern von 0 bis 2 Jahren sind

Mädchen etwas seltener von atopischer Dermatitis betroffen als Jungen, dieser Unterschied gleicht sich allerdings mit zunehmendem Alter an.

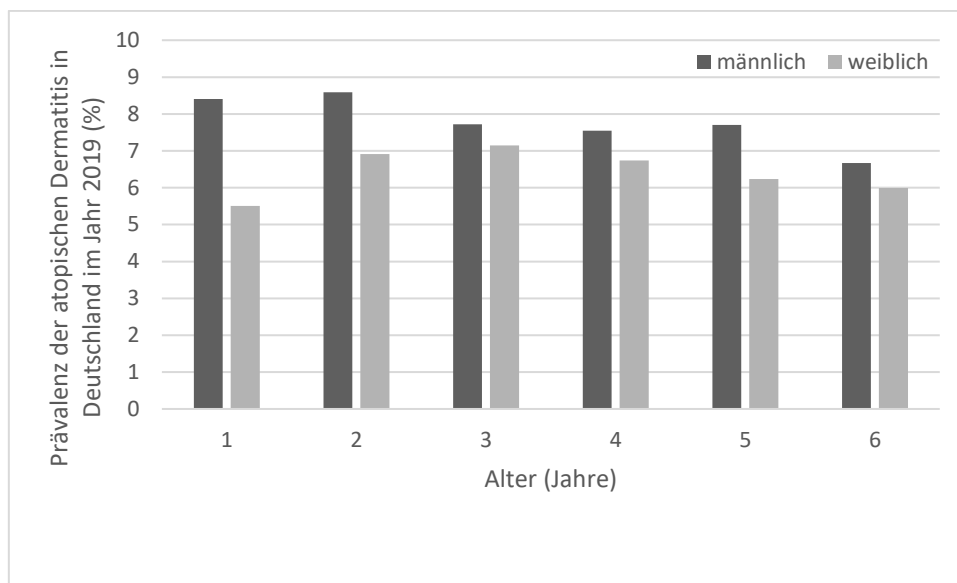


Abbildung 3-7: Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung von Kindern mit atopischer Dermatitis in Deutschland (L20.-basierte Diagnosen, 2019 aus [129])

### Angaben zur Inzidenz der atopischen Dermatitis

Aus der Literatur konnte keine Quelle mit spezifischen Angaben zur Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren in Deutschland identifiziert werden. Daher wurde der Herleitung einer 12-Monats-Inzidenz Daten einer weiteren GKV-Routinedatenanalyse zugrunde gelegt. Diese beruht ebenfalls auf der InGef-Forschungsdatenbank [129]. Wie zur Erhebung der Prävalenz wurde die Ableitung der Inzidenz aus den Datensätzen der Kassendatenanalyse anhand gesicherter L20.-Diagnosen innerhalb des Beobachtungszeitraums vorgenommen. Zur Ermittlung der Inzidenz wurde die für die Prävalenzermittlung bereits beschriebene Diagnosedefinition für das Jahr 2019 angewendet. Darüber hinaus durfte keine L20.-Diagnose (stationär oder ambulant) in den Jahren 2014 bis 2018 oder seit Geburt vorliegen. Durch diese bis zu 5-jährige Baseline-Periode können prävalente Fälle identifiziert und von der Inzidenzberechnung ausgeschlossen werden.

Nach bis zu 5 diagnosefreien Vorjahren erhielten im Jahr 2019 gerundet 1,03 % der versicherten Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren die Diagnose atopische Dermatitis [129]. Für Deutschland entspricht dies einer Anzahl von **53.046** (95 %-KI: 50.516; 55.682) jährlichen Neuerkrankungen an atopischer Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren im Jahr 2019 [129].

### Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz

Zur Angabe der Prävalenz wurden GKV-Routinedatenanalysen sowie publizierte Quellen herangezogen. Die beschriebenen Studien KiGGS und Silverberg *et al.* weisen verschiedene Quellen für Unsicherheiten wie indirekte Berichte von ärztlichen Diagnosen und Bewertung

der Krankheitsschwere durch die Eltern auf, die sich in einer breiten Streuung der Prävalenzangaben widerspiegeln. Die GKV-Routinedatenanalyse von Augustin *et al.* nutzt zudem Daten, die mittlerweile über 10 Jahre alt sind. Darüber hinaus sind die Studien KiGGS, Silverberg *et al.* und Augustin *et al.* aufgrund ihrer unterschiedlichen Methodik nur sehr eingeschränkt miteinander vergleichbar, was zu einer zusätzlichen Unsicherheit in der Bewertung der ermittelten Zahlen führt.

Daher werden Prävalenz und Inzidenz vorrangig aus der von Sanofi beauftragten GKV-Routinedatenanalyse angegeben, die zudem die einzige Quelle für die Inzidenz darstellt. Um die Unsicherheiten der Herleitung der Zahlen aus der Routinedatenanalyse widerzuspiegeln, werden Prävalenz und Inzidenz inklusive der 95-%-Konfidenzintervalle angegeben.

Eine Übersicht der Unsicherheitsfaktoren, die sich im Zusammenhang mit den genannten Quellen zur Ableitung der Prävalenz und Inzidenz ergeben, ist in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Unsicherheitsfaktoren relevanter Quellen zur Ableitung der Prävalenz und Inzidenz

Quellen	Unsicherheitsfaktoren
Angaben aus GKV-Routinedatenanalysen anhand von Diagnosen nach ICD-10	<p>Für dieses Dossier durchgeführte GKV-Routinedatenanalysen [129] und Publikation von Augustin <i>et al.</i> [141]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abrechnungsdaten (wurden nicht primär zur Analyse epidemiologischer Fragestellungen erhoben)</li> <li>• Aktualitätsgrad <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeitverzug von 3 Jahren (Prävalenz und Inzidenz [129])</li> <li>○ Zeitverzug von 12 Jahren (Prävalenz [141])</li> </ul> </li> <li>• Verfügbarer Analysezeitraum</li> <li>• Operationalisierung der Forschungsfrage</li> <li>• Unsichere analyseübergreifende Vergleichbarkeit aufgrund abweichender Anzahl notwendiger Diagnosen nach ICD-10 pro Jahr</li> </ul>
Angaben aus Querschnittserhebungen bzw. Befragungen	<p>KiGGS-Studie und Publikation von Silverberg <i>et al.</i> [140, 142]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indirekte Berichterstattung durch die Eltern der Patienten</li> <li>• Keine direkt überprüfbaren ärztlichen Angaben zur Erkrankung</li> <li>• Aktualitätsgrad (Zeitverzug von bis zu 8 Jahren)</li> <li>• Verfügbarer Analysezeitraum</li> <li>• Zugrunde liegende Kriterien der Diagnose und der Einteilung des Schweregrads</li> <li>• Geringe Teilnehmerzahlen für Deutschland</li> </ul>
ICD-10: International Classification of Diseases	

*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.*

Im vorliegenden Dossier wird von einer derzeit stabilen Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland ausgegangen. Wie das Robert Koch-Institut in seiner Gesundheitsberichterstattung 2015 ausführt, ist der Anstieg der an atopischer Dermatitis erkrankten Patienten, der bis in die 1990er Jahre zu beobachten war, in den letzten 10 Jahren zum Stillstand gekommen [146]. Dieser Trend war sowohl für Erwachsene, als auch für Kinder zu beobachten: Während die Häufigkeit der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen über die letzten Jahre weitgehend konstant geblieben ist, gibt es bei Kindern und Jugendlichen womöglich sogar einen leichten Rückgang [143, 146, 147]. In den zuvor bereits erwähnten KiGGS-Studien Welle 1 und 2 zeigte sich kaum eine Veränderung der ermittelten Prävalenzen zwischen den Jahren 2009-2012 (Welle 1) und 2014-2017 (Welle 2) [140, 143]. Auch die von Sanofi durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse zeigt eine konstante Prävalenz der atopischen Dermatitis für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren in Deutschland (siehe [129]).

Geht man somit auch von einer konstanten Prävalenz bis zum Jahr 2028 aus, so sind mögliche Ursachen für eine Zu- oder Abnahme von Patienten mit atopischer Dermatitis vor allem in Veränderungen der Bevölkerungszahl zu finden. Daher wird der Berechnung der Prävalenzentwicklung eine Prognose des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungsentwicklung zugrunde gelegt [144]. Tabelle 3-5 fasst die Prognosen des Statistischen Bundesamtes für die Jahre 2020-2027 sowie die sich daraus ergebenden Auswirkungen auf die Zahl der Kinder mit atopischer Dermatitis in Deutschland zusammen.

Tabelle 3-5: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für Inzidenz und Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 0 bis 5 Jahren in Deutschland

	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Kinder im Alter von 0 bis 5 Jahren <sup>a</sup> (in Mio.)	4,8–4,9	4,8	4,7–4,8	4,7–4,8	4,6–4,8	4,6–4,8	4,6–4,8
Patientenzahl Gesamtbevölkerung <sup>b</sup>	342.720–349.860	342.720	335.580–342.720	335.580–342.720	328.440–342.720	328.440–342.720	328.440–342.720
Neuerkrankte Gesamtbevölkerung <sup>c</sup>	49.440–50.470	49.440	48.410–49.440	48.410–49.440	47.380–49.440	47.380–49.440	47.380–49.440
Quelle: eigene Berechnung							
a: Die Spanne ergibt sich aus den Varianten 1 („Geburten und Lebenserwartung moderat, Wanderungssaldo niedrig“) und 3 („Geburten und Lebenserwartung moderat, Wanderungssaldo hoch“) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2021 in Form gerundeter Werte [144]							
b: Unter Annahme einer konstanten Prävalenz von 7,14 %							
c: Unter Annahme einer konstanten Inzidenz von 1,03 %							

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu*

*bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

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

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Dupilumab	3.038-4.375	2.717-3.907

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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.*

### **Vorbemerkungen**

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Für eine systemische Therapie ihrer atopischen Dermatitis kommen gemäß Stufenschema der deutschen und der europäischen evidenz- und konsensbasierten Leitlinien solche Patienten in Frage, deren Erkrankung mit topischen Therapien (TCS oder TCI) nicht ausreichend kontrollierbar ist bzw. für die der Einsatz topischer Therapien in der für einen ausreichenden klinischen Effekt notwendigen Wirkstoffstärke nicht oder nicht mehr ratsam ist (siehe Abschnitt 3.1.2 sowie Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2) [2, 35, 99, 105]. Da dieses Kriterium nicht allein anhand eines gegebenen Schweregrades beurteilt werden kann, bieten die in Abschnitt 3.2.1 dargestellten allgemeinen Angaben zur Krankheitsschwere in Deutschland keine ausreichende Grundlage, die Zielpopulation für Dupilumab gezielt abzuleiten.

Für das vorliegende Dossier erfolgt somit die Ableitung der versorgungsrelevanten Zielpopulation anhand einer longitudinalen Auswertung von GKV-Routinedaten zur Bestimmung des Anteils an Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.



Die Datenbasis bildet erneut die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene InGef-Forschungsdatenbank [129]. Innerhalb der Population der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren wird zunächst der Anteil der Patienten mit diagnostizierter atopischer Dermatitis bestimmt. Aus diesen Patienten werden wiederum nur solche berücksichtigt, die zusätzlich eine Verordnung eines indikationstypischen Arzneimittels erhalten haben und hierbei gemäß Stufenschema für systemische Therapien in Betracht kommen (siehe Abschnitt 3.1.2 und Abbildung 3-1). Im Folgenden wird die nach diesem grundsätzlichen Vorgehen bestimmte Zielpopulation für Dupilumab schrittweise hergeleitet und die zugrundeliegende Rationale begründet.

### **Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2019**

#### ***Patienten mit L20.-Diagnose***

Die Basispopulation der Analyse umfasst Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren (im Jahr 2019), die innerhalb des Zeitraumes von 2017 bis 2019 beobachtbar waren. Eine gesicherte Diagnose einer atopischen Dermatitis wurde entsprechend der Definition bei der Ermittlung der Prävalenz in 3.2.3 anhand stationärer und/oder ambulanter L20.-Diagnosen hergeleitet.

Der relevante Datensatz enthält insgesamt 187.800 Versicherte im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren, unter denen für 13.571 Patienten entsprechende Diagnosen nach den oben genannten Kriterien gestellt wurden. Dies entspricht einem Anteil von **7,23 %** [129].

#### ***Patienten mit Behandlungsmustern, die bei einer schweren atopischen Dermatitis in Frage kommen***

Aus der ermittelten Anzahl an Patienten mit Diagnosestellung nach den oben dargestellten Kriterien erfolgte zur Ableitung der Zielpopulation in einem zweiten Schritt die Erhebung des Anteils an Patienten in drei verschiedenen Behandlungsmustern, die indikationstypische Arzneimittelversorgung und/oder Hospitalisierung umfassten. Dabei wurden Patienten auf Vorliegen der Behandlungsmuster gemäß Tabelle 3-7 untersucht.

Tabelle 3-7: Behandlungsmuster

<b>Behandlungsmuster</b>	<b>Therapie</b>	<b>Rationale</b>
Behandlungsmuster 1  Therapie für schwere atopische Dermatitis im Jahr 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisierung<sup>a</sup> und/oder</li> <li>• systemische Therapie (Azathioprin, Ciclosporin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil)</li> </ul>	Die Inanspruchnahme dieser Therapieoptionen im Jahr 2019 zeigt, dass diese Patienten schwer betroffen sind und in die Zielpopulation von Dupilumab fallen würden.

Behandlungsmuster	Therapie	Rationale
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemäß Leitlinien werden Hospitalisierung und systemische immunsuppressive Therapien zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis empfohlen. OCS werden in aktuellen Versionen von Leitlinien für Kinder und Jugendliche nicht mehr empfohlen und Experten raten von ihrem Einsatz ab [35, 105, 148].</li> </ul>
Behandlungsmuster 2  Wiederholt TCS II oder III im Jahr 2019 mit schweren Therapiemaßnahmen im Jahr 2017 und/oder 2018 <sup>b</sup>	2019: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. 2 Verordnungen TCS II und/oder</li> <li>• mind. 1 Verordnung TCS II und mind. 1 Verordnung TCS III und/oder</li> <li>• mind. 2 Verordnungen TCS III und/oder</li> <li>• mind. 1 Magistralrezeptur<sup>c</sup> und mind. 1 Verordnung TCS III an unterschiedlichen Tagen</li> </ul> UND  schwere Therapiemaßnahmen 2017 oder 2018 <sup>b</sup>	Eine wiederholte Gabe von mittelstark oder stark wirksamen TCS im Jahr 2019 und eine Therapie nach Behandlungsmuster 1 in den zwei Vorjahren lässt auf ein schweres Erkrankungsbild schließen, das dem Anwendungsgebiet von Dupilumab entspricht.

Behandlungsmuster	Therapie	Rationale
Behandlungsmuster 3  Eskalation: Tacrolimus (proaktiv) gefolgt von TCS II oder III im Jahr 2019 mit schweren Therapiemaßnahmen im Jahr 2017 und/oder 2018 <sup>b</sup>	2019:  <ul style="list-style-type: none"> <li>mind. 1 Verordnung von Tacrolimus mit nachfolgender Verordnung TCS II bzw. TCS III mit einem Mindestabstand von 4 Wochen</li> </ul> UND  <ul style="list-style-type: none"> <li>schwere Therapiemaßnahmen 2017 oder 2018<sup>b</sup></li> </ul>	Eine Verordnung von mittelstark wirksamen oder stark wirksamen TCS nach mindestens einer Verordnung von Tacrolimus spiegelt die Behandlung eines Krankheitsschubes und einer Therapieeskalation wider, z. B. nach proaktiver Therapie mit Tacrolimus. Zusammen mit schweren Therapiemaßnahmen in den Vorjahren spricht dies für ein schweres Erkrankungsbild, das dem Anwendungsgebiet von Dupilumab entspricht.
a: Kinder unter einem Jahr konnten nur aufgrund einer erfolgten Hospitalisierung in 2019 und somit nur über Behandlungsmuster 1 in die Erhebung eingeschlossen werden b: Schwere Therapiemaßnahmen im Jahr 2017 und/oder 2018: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalisierung und/oder</li> <li>systemische Therapie (Azathioprin, Ciclosporin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil)</li> </ul> c: Magistralrezepturen wurden nur dann berücksichtigt, wenn zusätzlich an einem anderen Datum die Wirkstoffklasse TCS III verordnet wurde. TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Kortikosteroide		

Da die zugelassenen Therapieoptionen für eine schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren stark begrenzt sind bzw. mit langfristigen Nebenwirkungen verbunden sind, ist davon auszugehen, dass selbst Kinder mit einer schweren atopischen Dermatitis im Jahr 2019 nicht alle gemäß Behandlungsmuster 1 (beinhaltet systemische Therapien und Hospitalisierung) versorgt wurden. Die Behandlungsmuster 2 und 3 umfassen daher für das Jahr 2019 auch weniger potente, topische Therapieoptionen entsprechend der Stufen „mild/leicht“ und „moderat“ des Stufenschemas (siehe 3.2.2 und Abbildung 3-1) in Verbindung mit einer Therapie für schwere atopische Dermatitis (analog zu Behandlungsgruppe 1) in den zwei Vorjahren (2018 und/oder 2017) und wiederholter Verordnung von mittelstark bis stark wirksamen TCS bzw. Tacrolimus. Die Inanspruchnahme über die Jahre 2017 bis 2019 zeigt, dass die Patienten der Behandlungsmuster 2 und 3 schwer betroffen sind und in die Zielpopulation von Dupilumab fallen. Die Verordnungen der indikationstypischen Arzneimittel waren jeweils verknüpft mit einer L20.-Diagnose im gleichen Quartal vom gleichen Arzt und/oder der gleichen Betriebsstätte bzw. bei Hospitalisierung mit der dem Fall zugeordneten L20.-Diagnose.

Der Einsatz von OCS wird in aktuellen Versionen von Leitlinien zur Systemtherapie bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, einige Experten raten von ihrem Einsatz in diesen Altersgruppen sogar explizit ab [35, 105, 148]. Zur systemischen Therapie stehen nach Empfehlung der europäischen Leitlinie die in den Behandlungsmustern berücksichtigten Wirkstoffe sowie die neueren Therapien mit Dupilumab und Upadacitinib als Off-Label-Therapien zur Verfügung (siehe Abbildung 3-2 b). OCS werden in der deutschen S2k-Leitlinie nur in Ausnahmefällen als kurzzeitige Therapieoption zur Unterbrechung eines

Krankheitsschubes genannt, in der europäischen Leitlinie wird ihr Einsatz bei Kindern nicht empfohlen [35, 105]. Dies wurde auch vom G-BA berücksichtigt, indem OCS nicht als Teil der zVT bestimmt wurden (siehe 3.1.1). Daher wird die Verordnung von OCS bei der Ableitung der Zielpopulation nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-8 fasst die Verteilung der Behandlungsmuster sowie die sich daraus ergebende Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung (Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren) und GKV-Population in Deutschland zusammen.

Um strukturelle Abweichungen zwischen der im GKV-Datensatz eingeschlossenen Patientenpopulation und der deutschen Gesamtbevölkerung bzw. der gesamten GKV-Population Rechnung zu tragen, wurden die Hochrechnungen zum Umfang der den Behandlungsmuster entsprechenden Populationen in der Gesamtbevölkerung bzw. GKV-Population hinsichtlich der Einflussgrößen Alter und Geschlecht standardisiert. Gemäß Modulvorlage sind zur Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV die amtlichen Mitgliederstatistiken des Bundesministeriums für Gesundheit zu verwenden. Da innerhalb dieser Statistiken jedoch keine Angaben zur Altersverteilung der Versicherten gemacht werden, wurden für die Hochrechnung zusätzliche Quellen hinzugezogen. Die Hochrechnung auf gesetzlich krankenversicherte Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren erfolgte mit Hilfe der Auswertungen des Bundesamtes für soziale Sicherung (Risikostrukturausgleich, Risikogruppenanteile, Grundlagenbescheide 2014 bis 2019) und mit Hilfe der Daten des Statistischen Bundesamtes [129]. Die Erhebungen des Bundesamtes für soziale Sicherung zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich liefern repräsentative und aktuelle Daten zum Geschlecht und Alter der gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung. Mit Hilfe der Auswertung zu den GKV-Ausgabenprofilen nach Alter lässt sich bestimmen, wie viele GKV-Versicherte ein Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren aufweisen. Die GKV-Hochrechnungen gelten nur approximativ, da keine exakte Information über die Versichertenanzahl in den Bundesländern für die Zeitspanne 6 Monate bis 5 Jahre zur Verfügung steht.

Tabelle 3-8: Anteile der Behandlungsmuster und Ableitung der Zielpopulation für Dupilumab für die GKV-Population [129]

<b>Patientenpopulation</b>	<b>Anzahl Patienten in der GKV-Routine-datenanalyse</b>	<b>Hochrechnung Gesamtbevölkerung<sup>a,b</sup> Anzahl Patienten [95 %-KI]</b>	<b>Hochrechnung GKV-Versicherte<sup>a,b</sup> Anzahl Patienten [95 %-KI]</b>
gesicherte Diagnose einer atopischen Dermatitis	13.571	340.836 [334.976–346.790]	300.331 [295.172–305.572]
Behandlungsmuster 1	90	2.536 [2.017–3.163]	2.257 [1.796–2.813]
Behandlungsmuster 2	59	1.577 [1.185–2.076]	1.415 [1.065–1.861]
Behandlungsmuster 3	< 5	/	/

Überschneidungsfreie Summe aller drei Behandlungsmuster	135	<b>3.655</b> [3.038–4.375]	<b>3.266</b> [2.717–3.907]
a: Hochrechnung auf Basis der Alters- und Geschlechtsgruppe nach der Systematik des Risikostrukturausgleichs (GKV) bzw. auf Basis der Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes (Gesamtbevölkerung) [129] b: Die Angabe erfolgt in Form gerundeter Werte GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall			

Die oben beschriebene Herleitung wurde auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt und schließt daher ausschließlich gesetzlich krankenversicherte Patienten ein [129]. Da derzeit keine Hinweise dafür vorliegen, dass sich die epidemiologischen Eckdaten zwischen an atopischer Dermatitis erkrankten GKV-Versicherten und anderweitig Versicherten wesentlich unterscheiden, wird zur Angabe einer nicht auf GKV-Versicherte beschränkten Zielpopulation analog zur oben beschriebenen Herleitung verfahren.

Es ergibt sich daher im Anwendungsgebiet von Dupilumab in der Gesamtbevölkerung eine Spanne von 3.038–4.375 Patienten sowie **2.717–3.907** Patienten innerhalb der GKV-Versicherten.

### **Vollständigkeit der durch die GKV-Routinedatenanalyse identifizierten Patienten**

Der lange Beobachtungszeitraum deckt die im Rahmen der atopischen Dermatitis auftretenden Wechsel zwischen Exazerbationen und Phasen zwischenzeitlicher Besserung der Symptomatik ab. Ein möglicher Grund, trotz unkontrollierter Symptomatik keine systemische Therapie erhalten zu haben, besteht bei Kindern in erster Linie darin, dass die systemische Therapie nicht zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren zugelassen ist. Diesem Umstand wurde Rechnung getragen, indem auch Patienten, die aufgrund einer atopischen Dermatitis im Jahr 2019 hospitalisiert wurden oder nach einer zurückliegenden Hospitalisierung wegen atopischer Dermatitis wiederholt TCS II bzw. III verordnet bekamen zur Zielpopulation gerechnet wurden (siehe oben).

### **Unsicherheiten in der Ableitung der Zielpopulation für Dupilumab**

Unsicherheiten ergeben sich naturgemäß durch die Einschränkung auf eine bestimmte Diagnosegruppe nach ICD-10. Fehldiagnosen, im Zuge derer eine atopische Dermatitis nicht als solche erkannt wird, sind dabei ebenso wenig auszuschließen, wie eine fälschlicherweise als L20. diagnostizierte andere Dermatose.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich potenziell aus der Einschränkung auf Patienten, die für eine systemische Therapie bzw. Hospitalisierungen in Betracht kommen. Trotz des langen Beobachtungszeitraums kann nicht vollends ausgeschlossen werden, dass sich für eine geringe Anzahl an Patienten mit mehrjähriger, zufriedenstellender Therapie ohne Systemika oder Hospitalisierung die Notwendigkeit ergibt, eine systemische Therapie zu erhalten. Um diesen Unsicherheiten zu begegnen, werden die Daten unter Angabe der 95%-Konfidenzintervalle dargestellt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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
Dupilumab	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie mit Dupilumab in Betracht kommen	beträchtlich	2.717–3.907

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientenpopulation, für die auf Basis der in Modul 4 dargestellten Evidenz ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht in vollem Umfang der in Abschnitt 3.2.4 abgeleiteten Zielpopulation für die Anwendung von Dupilumab (siehe Tabelle 3-6 und Tabelle 3-8). Die Herleitung dieser Patientenpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

### 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 Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 dient dem Ziel, valide Quellen zur Erkrankung und dem therapeutischen Bedarf, sowie zur Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis zu identifizieren und die Zielpopulation herzuleiten. Für diese Abschnitte wurden orientierende Literaturrecherchen bzw. Handsuchen in der Datenbank Medline durchgeführt.

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgte in erster Linie mittels der identifizierten Primär- und Sekundärliteratur, sowie durch die deutsche und europäische Leitlinie. Zudem wurden ergänzend G-BA-Beschlüsse sowie Fachinformationen entsprechender Arzneimittel herangezogen.

Epidemiologische Kennzahlen der atopischen Dermatitis bei Kindern sind für Deutschland nur begrenzt vorhanden. Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis in Deutschland wurde eine orientierende bibliographische Recherche in Medline via PubMed durchgeführt. Die Suche wurde am 18.04.2022 mit den folgenden Suchbegriffen durchgeführt und ergab 876 Treffer:

*(prevalence OR incidence OR Prävalenz OR Inzidenz OR epidemiolog\*) AND (“dermatitis”[Mesh] OR neurodermatit\* OR dermatit\* OR eczema OR (besnier\* prurig\* OR prurig\* besnier\*)) AND (child OR children OR kid OR kids OR infant\* OR toddler) AND (german\* OR deutsch\*)*

Die Auswahl der Publikationen erfolgte auf Basis des Titels und des Abstracts. Die in dieser Suche identifizierten Quellen ermöglichen entweder keine gezielten oder nur mit starken Einschränkungen verwendbare Aussagen für die Altersklasse von 6 Monaten bis 5 Jahren oder der schweren Verlaufsform [140-142]. Zur Herleitung von Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, wurde daher eine Analyse von Routinedaten Gesetzlicher Krankenversicherungen (GKV) durchgeführt. Hierzu wurde die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) genutzt. Hintergrund und Methodik der GKV-Routinedatenanalyse werden im Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils an GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in Deutschland sowie Informationen des Bundesamtes für soziale Sicherung zusätzlich zu den Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV verwendet.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 118:152-69.
2. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges*; 14(1):e1-75.
3. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schappi G, et al. (2017): Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *The Journal of allergy and clinical immunology*; 139(4s):S58-s64.
4. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A (2014): The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Deutsches Arzteblatt international*; 111(29-30):509-20, i.
5. Janmohamed SR, Grosber M, Eichenfield LF, Ring J, Gutermuth J (2021): Medical algorithm: Diagnosis of atopic dermatitis in early childhood (part I). *Allergy*; 76(1):403-6.
6. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. (2022): Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 400(10356):908-19.
7. Volc-Platzer B (2019): Neurodermitis bei Jugendlichen. *Österreichische Ärztezeitung*; (13/14):18-24.
8. Fölster-Holst R, Dähnhardt-Pfeiffer S, Dähnhardt D, Proksch E (2012): The role of skin barrier function in atopic dermatitis: an update. *Expert Review of Dermatology*; 7(3):247-57.
9. Kim DW, Park JY, Na GY, Lee SJ, Lee WJ (2006): Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *International journal of dermatology*; 45(6):698-701.
10. Nithya S, Radhika T, Jeddy N (2015): Loracrin - an overview. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*; 19(1):64-8.
11. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. (2009): Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 124(3 Suppl 2):R7-r12.



12. Irvine AD, McLean WH, Leung DY (2011): Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *The New England journal of medicine*; 365(14):1315-27.
13. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, Lefferdink R, Wu J, et al. (2021): The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 148(1):148-63.
14. Cabanillas B, Brehler A-C, Novak N (2017): Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 17(4):309-15.
15. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, Czarnowicki T, Huynh T, Tran G, et al. (2016): Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 138(6):1639-51.
16. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E (2019): Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*; 28(7):756-68.
17. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E (2015): Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*; 7(10):1043-58.
18. Brunner PM, Israel A, Zhang N, Leonard A, Wen HC, Huynh T, et al. (2018): Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 141(6):2094-106.
19. Guttman-Yassky E, Diaz A, Pavel AB, Fernandes M, Lefferdink R, Erickson T, et al. (2019): Use of Tape Strips to Detect Immune and Barrier Abnormalities in the Skin of Children With Early-Onset Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*; 155(12):1358-70.
20. Wills-Karp M, Finkelman FD (2008): Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Science signaling*; 1(51):pe55-pe.
21. Kaesler S, Volz T, Skabytska Y, Köberle M, Hein U, Chen KM, et al. (2014): Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 134(1):92-9.
22. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG (2011): Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 127(6):1420-32.
23. Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2015): The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 135(2):324-36.
24. Suarez-Farinas M, Tintle S, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles KE, Cardinale I, et al. (2011): Non-lesional atopic dermatitis (AD) skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 127(4):954-64.e1-4.
25. Brunner PM, He H, Pavel AB, Czarnowicki T, Lefferdink R, Erickson T, et al. (2019): The blood proteomic signature of early-onset pediatric atopic dermatitis shows systemic inflammation and is distinct from adult long-standing disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 81(2):510-9.
26. Brunner PM, Guttman-Yassky E (2019): Racial differences in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 122(5):449-55.
27. Noda S, Suarez-Farinas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H, et al. (2015): The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 136(5):1254-64.

28. Sanyal RD, Pavel AB, Glickman J, Chan TC, Zheng X, Zhang N, et al. (2019): Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 122(1):99-110 e6.
29. Alexis AF, Rendon M, Silverberg JI, Pariser DM, Lockshin B, Griffiths CE, et al. (2019): Efficacy of Dupilumab in Different Racial Subgroups of Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Three Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol*; 18(8):804-13.
30. Leung DY, Guttman-Yassky E (2014): Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 134(4):769-79.
31. Breuer K, Kapp A, Werfel T (2001): Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy*; 56(11):1034-41.
32. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2019): Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 143(1):1-11.
33. Harb H, Chatila TA (2020): Mechanisms of Dupilumab. *Clinical & Experimental Allergy*; 50(1):5-14.
34. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 71(6):1218-33.
35. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. (2022): European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 36(9):1409-31.
36. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG (2011): Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 127(5):1110-8.
37. 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.
38. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kabashima S, Inoue E, et al. (2016): Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergol Int*; 65(1):103-8.
39. Rehbinder EM, Advocaat Endre KM, Lodrup Carlsen KC, Asarnej A, Stensby Bains KE, Berents TL, et al. (2020): Predicting Skin Barrier Dysfunction and Atopic Dermatitis in Early Infancy. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*; 8(2):664-73 e5.
40. Ye Y, Zhao P, Dou L, Zhang Y, Ken K, Gu H, et al. (2021): Dynamic trends in skin barrier function from birth to age 6 months and infantile atopic dermatitis: A Chinese prospective cohort study. *Clin Transl Allergy*; 11(5):e12043.
41. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 74(3):491-8.

42. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M (2014): Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 28(6):719-26.
43. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC (2013): Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27(2):e239-42.
44. Paller AS, Oliveira de Carvalho V, de Bruin-Weller M, Arduoso LRF, Lin M, Pasmans S, et al. (2022): Disease and Family Burden of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Children aged <12 years from the PEDIatric STudy in Atopic Dermatitis (PEDISTAD) Observational Study. 21st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Dermatology (ESPD2022); Hybrid meeting; Munich, Germany: May 20–2, 2022.
45. Ali F, Vyas J, Finlay AY (2020): Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*; 100(12):adv00161.
46. Lewis-Jones S (2006): Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*; 60(8):984-92.
47. Sur M, Boca AN, Ilies RF, Floca E, Tataru A, Sur L (2020): Correlation between quality of life and disease severity of pediatric patients with atopic dermatitis. *Exp Ther Med*; 20(6):189.
48. Xu X, van Galen LS, Koh MJA, Bajpai R, Thng S, Yew YW, et al. (2019): Factors influencing quality of life in children with atopic dermatitis and their caregivers: a cross-sectional study. *Sci Rep*; 9(1):15990.
49. Weidinger S, Simpson EL, Silverberg JI, Barbarot S, Rossi AB, Brignoli L, et al. (2021): Burden of Atopic Dermatitis in Infants/Preschoolers From EPI-CARE: An International Survey. 3rd Annual Revolutionizing Atopic Dermatitis Conference (RAD 2021); Virtual Conference;
50. Gazibara T, Reljic V, Jankovic S, Peric J, Nikolic M, Maksimovic N (2021): Quality of life in children with atopic dermatitis: A one-year prospective cohort study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*; 88(1):65-9.
51. Angelhoff C, Askenteg H, Wikner U, Edell-Gustafsson U (2018): "To Cope with Everyday Life, I Need to Sleep" - A Phenomenographic Study Exploring Sleep Loss in Parents of Children with Atopic Dermatitis. *J Pediatr Nurs*; 43:e59-e65.
52. Moore K, David TJ, Murray CS, Child F, Arkwright PD (2006): Effect of childhood eczema and asthma on parental sleep and well-being: a prospective comparative study. *Br J Dermatol*; 154(3):514-8.
53. Chernyshov PV, Kaliuzhna LD, Reznikova AA, Basra MK (2015): Comparison of the impairment of family quality of life assessed by disease-specific and dermatology-specific instruments in children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 29(6):1221-4.
54. Marciniak J, Reich A, Szepietowski JC (2017): Quality of Life of Parents of Children with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*; 97(6):711-4.
55. Pustisek N, Vurnek Zivkovic M, Situm M (2016): Quality of Life in Families with Children with Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*; 33(1):28-32.
56. Barbarot S, Silverberg JI, Simpson EL, Weidinger S, Rossi AB, Brignoli L, et al. (2021): Family Impact of Atopic Dermatitis in Infants/Preschoolers from EPI-CARE: AN International Survey. Poster. 3rd Annual Revolutionizing Atopic Dermatitis Conference (RAD 2021); Virtual Conference;

57. Chamlin SL (2006): The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther*; 19(2):104-7.
58. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. (2006): Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 118(1):226-32.
59. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 70(2):338-51.
60. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2017): Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 139(6):1723-34.
61. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD (2019): The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 143(1):46-55.
62. Bieber T (2023): In search of the Holy Grail in atopic dermatitis: Will dupilumab become the first disease-modifying atopic dermatitis drug? *The Journal of allergy and clinical immunology*; In Press Journal Pre-Proof
63. Geba GP, Li D, Xu M, Mohammadi K, Attre R, Ardeleanu M, et al. (2022): Attenuating the atopic march: Meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident allergic events. *The Journal of allergy and clinical immunology*; In Press Journal Pre-Proof
64. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard A-S, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP (2018): Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 79(3):448-56.e30.
65. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, Dantoft TM, Skov L, Gislason GH, et al. (2018): Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy*; 73(1):214-20.
66. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL (2013): Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 131(2):428-33.
67. Lee CY, Chen MH, Jeng MJ, Hsu JW, Tsai SJ, Bai YM, et al. (2016): Longitudinal association between early atopic dermatitis and subsequent attention-deficit or autistic disorder: A population-based case-control study. *Medicine (Baltimore)*; 95(39):e5005.
68. Schmitt J, Apfelbacher C, Chen CM, Romanos M, Sausenthaler S, Koletzko S, et al. (2010): Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: results from a prospective birth cohort study (German Infant Nutrition Intervention plus). *The Journal of allergy and clinical immunology*; 125(2):404-10.
69. Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C, Romanos M, Lehmann I, Herbarth O, et al. (2011): Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study LISApplus. *Allergy*; 66(3):404-11.
70. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. (2015): The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *The Journal of investigative dermatology*; 135(4):984-91.
71. Schmitt J, Romanos M, Pfennig A, Leopold K, Meurer M (2009): Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol*; 161(4):878-83.

72. Baker BS (2006): The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*; 144(1):1-9.
73. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG (1994): The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 30(1):35-9.
74. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD (2015): Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*; 35(1):161-83.
75. Silverberg NB, Duran-McKinster C (2017): Special Considerations for Therapy of Pediatric Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*; 35(3):351-63.
76. Lauffer F, Baghin V, Standl M, Stark SP, Jargosch M, Wehrle J, et al. (2021): Predicting persistence of atopic dermatitis in children using clinical attributes and serum proteins. *Allergy*; 76(4):1158-72.
77. Thorsteinsdóttir S, Stokholm J, Thyssen JP, Norgaard S, Thorsen J, Chawes BL, et al. (2019): Genetic, Clinical, and Environmental Factors Associated With Persistent Atopic Dermatitis in Childhood. *JAMA Dermatol*; 155(1):50-7.
78. Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica*; Suppl. 92:44-7.
79. Dondi A, Ricci L, Neri I, Ricci G, Patrizi A (2013): The switch from non-IgE-associated to IgE-associated atopic dermatitis occurs early in life. *Allergy*; 68(2):259-60.
80. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD (2016): Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*; 15(1):35-50.
81. 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.
82. Rehal B, Armstrong A (2011): Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*; 6(4):e17520.
83. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) (1993): Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*; 186(1):23-31.
84. Tofte S, Graeber M, Cherill R, Omoto M, Thurston M, Hanifin J.M., (1998): Eczema area and severity Index (EASI): A new tool to evaluate atopic dermatitis. Posters - Acne and related disorders P48. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 11(Suppl. 2):197.
85. 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. *Exp Dermatol*; 10(1):11-8.
86. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. (2014): The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 134(4):800-7.
87. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL (2016): A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 74(2):288-94.

88. Spuls PI, Gerbens LAA, Simpson E, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, Thomas KS, et al. (2017): Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. *British Journal of Dermatology*; 176(4):979-84.
89. Williams HC, Schmitt J, Thomas KS, Spuls PI, Simpson EL, Apfelbacher CJ, et al. (2022): The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 149(6):1899-911.
90. Charman CR, Venn AJ, Williams HC (2004): The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*; 140(12):1513-9.
91. Schmitt J, Langan S, Williams HC, European Dermato-Epidemiology N (2007): What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 120(6):1389-98.
92. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, et al. (2019): Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*; 181(4):761-9.
93. sanofi-aventis groupe (2016): Briefing Book for Patient-Reported Outcome Instruments Included in the Phase 3 Clinical Trial of Dupilumab: Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS); Patient-Oriented Eczema Measure (POEM); Dermatology Life Quality Index (DLQI); Hospital Anxiety And Depression Scale (HADS).
94. sanofi-aventis groupe (2022): Briefing Book for caregiver-reported and patient-reported outcome assessment in study R668-AD-1539: Worst Scratch/Itch NRS; Skin Pain NRS; Sleep Quality NRS; Patient Oriented Eczema Measure (POEM); Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI); Infants' Dermatology Life Quality Index (IDQOL).
95. Finlay AY, Khan GK (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*; 19(3):210-6.
96. Lewis-Jones MS, Finlay AY (1995): The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*; 132(6):942-9.
97. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ (2001): The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol*; 144(1):104-10.
98. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M, Nemat K, Ott H, Kiedrowski V, et al. (2021): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Jugendlichen [Zugriff: 23.08.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027CL2\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2022-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027CL2_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2022-01.pdf).
99. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M, Nemat K, Ott H, Kiedrowski V, et al. (2021): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Kindern. [Zugriff: 23.08.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027CL3\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2022-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027CL3_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2022-01.pdf).
100. Augustin M, Werfel T, Kiedrowski V (2021): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen [Zugriff: 23.08.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027CL1\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2022-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027CL1_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2022-01.pdf).
101. 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.
102. 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.
103. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
104. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
105. 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]. [Zugriff: 01.02.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-0271\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2021-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2021-05.pdf).
106. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. (2022): European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 36(11):1904-26.
107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung. [Zugriff: 20.08.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2020-06-27.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-06-27.pdf).
108. Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A (2013): Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*; 1(2):142-51.
109. Food and Drug Administration (FDA) (2006): FDA Approves Updated Labeling with Boxed Warning and Medication Guide for Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic | FDA. [Zugriff: 09.03.2022]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-approves-updated-labeling-boxed-warning-and-medication-guide-two-eczema-drugs-elidel-and>.
110. Wu PC, Huang IH, Liu CW, Huang YC (2021): Topical calcineurin inhibitors and risk of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges*; 19(9):1265-9.
111. Lam M, Zhu JW, Tadrous M, Drucker AM (2021): Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Risk of Cancer, Including Lymphoma, Keratinocyte Carcinoma, and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*; 157(5):549-58.
112. Paller AS, Folster-Holst R, Chen SC, Diepgen TL, Elmets C, Margolis DJ, et al. (2020): No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 83(2):375-81.

113. Aljebab F, Choonara I, Conroy S (2017): Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. PLoS One; 12(1):e0170259.
114. Aljebab F, Choonara I, Conroy S (2016): Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. Arch Dis Child; 101(4):365-70.
115. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Neurodermitis - Lichttherapie und Medikamente zum Einnehmen (Gesundheitsinformation.de). [Zugriff: 20.12.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-und-medikamente-zum-einnehmen.2257.de.html?part=behandlung-ge>.
116. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. Journal of the American Academy of Dermatology; 71(2):327-49.
117. Galli E, Neri I, Ricci G, Baldo E, Barone M, Belloni Fortina A, et al. (2016): Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. Ital J Pediatr; 42(26):1-25.
118. Novartis Pharma GmbH (1997): Sandimmun Optoral Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 20.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
119. Siegfried EC, Igelman S, Jaworsk JC, Antaya RJ, Cordoro KM, Eichenfield LF, et al. (2019): Use of dupilumab in pediatric atopic dermatitis: Access, dosing, and implications for managing severe atopic dermatitis. Pediatr Dermatol; 36(1):172-6.
120. Baum WF, Schneyer U, Lantzsich AM, Kloditz E (2002): Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. Exp Clin Endocrinol Diabetes; 110(2):53-9.
121. 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. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf).
122. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre). [Zugriff: 09.03.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7655/2021-07-01\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-621\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7655/2021-07-01_AM-RL-XII_Dupilumab_D-621_TrG.pdf).
123. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). [Zugriff: 09.03.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf).
124. Berdyshev E, Goleva E, Bissonnette R, Bronova I, Bronoff AS, Richers BN, et al. (2022): Dupilumab significantly improves skin barrier function in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. Allergy; 77(11):3388-97.
125. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suarez-Farinas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. (2019): Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities



- in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 143(1):155-72.
126. Lee SJ, Kim SE, Shin KO, Park K, Lee SE (2021): Dupilumab Therapy Improves Stratum Corneum Hydration and Skin Dysbiosis in Patients With Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*; 13(5):762-75.
127. Montero-Vilchez T, Rodriguez-Pozo JA, Diaz-Calvillo P, Salazar-Nievas M, Tercedor-Sanchez J, Molina-Leyva A, et al. (2022): Dupilumab Improves Skin Barrier Function in Adults with Atopic Dermatitis: A Prospective Observational Study. *J Clin Med*; 11(12):3341.
128. Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, Kosciolk T, Vrbanac A, Kotol P, et al. (2020): IL-4/alpha Blockade by Dupilumab Decreases Staphylococcus aureus Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*; 140(1):191-202 e7.
129. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2021): Epidemiology of atopic dermatitis (AD) in children from 6 month up to 5 years in Germany indicated for Dupilumab use – database analysis of German health insurance fund claims.
130. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Apremilast, IQWiG-Bericht 302. [Zugriff: 20.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-793/2015-05-13\\_Apremilast\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-793/2015-05-13_Apremilast_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
131. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Secukinumab (neues Anwendungsgebiet), IQWiG-Bericht 374. [Zugriff: 20.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1274/2016-03-10\\_A15-53\\_Secukinumab\\_nAWG\\_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1274/2016-03-10_A15-53_Secukinumab_nAWG_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf).
132. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Brivaracetam, IQWiG-Bericht 391. [Zugriff: 20.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1364/2016-05-12\\_A16-08\\_Brivaracetam\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1364/2016-05-12_A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
133. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt), IQWiG-Bericht 405. [Zugriff: 20.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1425/2016-06-29\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1425/2016-06-29_Ticagrelor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
134. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (atopische Dermatitis), IQWiG-Bericht 601. [Zugriff: 20.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab-D-328.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf).
135. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen), IQWiG-Bericht 847. [Zugriff: 20.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab\\_D-483.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-483.pdf).
136. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (atopische Dermatitis, 6 bis 11 Jahre), IQWiG-Bericht 1088. [Zugriff: 20.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4355/2021-01-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4355/2021-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab.pdf).

137. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) (2020): Festlegung des Klassifikationsmodells (30.09.2020, Korrektur 19.10.2020) - Festlegungen nach § 8 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2021 [Zugriff: 20.12.2022]. URL: [https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2021/03\\_Klassifikation\\_AJ2021\\_Festlegung.zip](https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2021/03_Klassifikation_AJ2021_Festlegung.zip).
138. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. (1999): Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 103(1):125-38.
139. Deckers IAG, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A (2012): Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PloS one*; 7(7):e39803-e.
140. 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(3):03-18;
141. 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.
142. 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.
143. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M (2014): Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. (Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1)). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*; 57(7):771-8.
144. Statistisches Bundesamt (2022): 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Deutschland Berichtszeitraum 2021-2070. [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
145. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupilumab - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3. [Zugriff: 20.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2203/2017-12-01\\_Modul3A\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2203/2017-12-01_Modul3A_Dupilumab.pdf).
146. Robert Koch-Institut (RKI) (2015): Gesundheitsberichterstattung des Bundes Kapitel 2.7, Gemeinsam getragen von RKI und Destatis - Gesundheit in Deutschland. [Zugriff: 20.12.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/GesInDtld\\_inhalt.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/GesInDtld_inhalt.html).
147. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). (Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*; 56(5-6):698-706.
148. 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.

### 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 3-10 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 3-10: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 15$ kg		
		1-mal alle 4 Wochen, subkutan	13	1
	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 15$ kg und $< 30$ kg		
		1-mal alle 4 Wochen, subkutan	13	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Topische Kortikosteroide (TCS)</b>				
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg		
		1-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	
TCS Klasse III Mometason (bspw. Momecutan®) <sup>a</sup>	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg		
		1-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	

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)
Topische Calcineurininhibitoren (TCI)				
Tacrolimus (bspw. Protopic®) <sup>b</sup>	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg		
		1- bis 2-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Momecutan® 1mg/g Fettcreme darf gemäß Fachinformation nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden				
b: Protopic® 0,03% Salbe darf gemäß Fachinformation nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden				

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

### Vorbemerkung

Für den Fall, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Substanzklasse vorgegeben ist, wird aus dieser Klasse beispielhaft der verordnungstärkste Wirkstoff (gemessen in DDD) in Tabelle 3-10 aufgeführt. Die Verordnungsstärken wurden dem Arzneiverordnungs-Report von 2022 [1] entnommen.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### Dupilumab (Dupixent®)

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren behandelt. Laut Fachinformation hängt der Behandlungsmodus von Dupilumab vom Körpergewicht ab. Kinder mit einem Gewicht  $\geq 5$  kg und  $< 15$  kg erhalten 200 mg, Kinder mit einem Gewicht  $\geq 15$  kg und  $< 30$  kg erhalten 300 mg Dupilumab jeweils einmal alle 4 Wochen [2, 3]. Dupilumab wird bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren als Fertigspritze appliziert. Gemäß den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes beträgt das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern von 5 Jahren 20,8 kg [4]. Aus diesem Grund wird die Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht  $> 30$  kg im Folgenden nicht weiter bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

In den Fachinformationen wird keine maximale Therapiedauer definiert, weshalb die Behandlung mit Dupilumab als Langzeitbehandlung angesehen wird. Hochgerechnet auf 1 Jahr ergeben sich für Kinder mit einem Gewicht  $\geq 5$  kg und  $< 30$  kg folglich 13 Behandlungen (= 365 Tage/28 Tage) und 13 Behandlungstage (= 13 Behandlungen  $\times$  1 Behandlungstag).

Analog zum vorherigen Beschluss D-621 des G-BA zu Dupilumab in der Indikation schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren wird die Anzahl der Behandlungen ohne Nachkommastelle angegeben [5].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die in diesem Abschnitt dargestellten topischen Therapieoptionen werden in Abhängigkeit von der Ausprägung und der Lokalisation der Erkrankung sowie dem Auftreten von Schüben angewendet. Folglich werden sowohl die Behandlungsdauer als auch der Verbrauch der Topika Triamcinolon, Mometason und Tacrolimus als patientenindividuell unterschiedlich gekennzeichnet.<sup>1</sup> In der Population der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren gibt es jedoch Einschränkungen hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapien. Mometason und Tacrolimus sind gemäß Fachinformation erst für Patienten ab 2 Jahren empfohlen [8, 9].

#### *Topische Kortikosteroide (TCS)*

Die Applikation der topischen Kortikosteroide Triamcinolon und Mometason erfolgt gemäß Fachinformation 1-mal täglich in Form einer dünnen Schicht auf die erkrankten Hautstellen. Mometason sollte gemäß Fachinformation bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden [8]. Die Anzahl der Behandlungen ist patientenindividuell, weshalb die Behandlungstage pro Patient pro Jahr als patientenindividuell unterschiedlich angegeben werden.

#### *Tacrolimus (topisch)*

Gemäß der Fachinformation wird Tacrolimus in der topischen Anwendung 1- bis 2-mal täglich auf die erkrankten Hautstellen appliziert. Tacrolimus ist in der 0,1 % Wirkstärke nur für Erwachsene und Jugendliche zugelassen. Gemäß Fachinformation ist bei Kindern bis 16 Jahren die niedrigere Wirkstärke von 0,03 % anzuwenden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Tacrolimus erst bei Kindern ab 2 Jahren verwendet werden sollte [9]. Da sich die Anzahl der Behandlungen nach dem Auftreten von Schüben richtet, werden die Behandlungstage als patientenindividuell unterschiedlich angegeben.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

---

<sup>1</sup> Analog zu den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab in der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen (D-328) [6], Jugendlichen (D-483) [7] und Kindern von 6 bis 11 Jahren (D-621) [5]

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 15$ kg	
		1-mal alle 4 Wochen, subkutan	13
	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 15$ kg und $< 30$ kg	
		1-mal alle 4 Wochen, subkutan	13
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Topische Kortikosteroide (TCS)</b>			
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg	
		1-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS Klasse III Mometason (bspw. Momecutan®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg	
		1-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Topische Calcineurininhibitoren (TCI)</b>			
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg	
		1- bis 2-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 15$ kg		
		13	200 mg	2.600 mg ( $\cong$ 13 Fertigspritzen à 200 mg)
	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 15$ kg und $< 30$ kg		
		13	300 mg	3.900 mg ( $\cong$ 13 Fertigspritzen à 300 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Topische Kortikosteroide (TCS)</b>				
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg		
		Patientenindividuell unterschiedlich		



TCS Klasse III Mometason (bspw. Momecutan®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg
		Patientenindividuell unterschiedlich
Topische Calcineurininhibitoren (TCI)		
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg
		Patientenindividuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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).

### Vorbemerkung

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben aus den Fachinformationen der aufgeführten Arzneimittel [2, 3, 8-10] und der in Tabelle 3-11 dargestellten Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Dupilumab (Dupixent®)*

Gemäß Fachinformation gibt es für Kinder mit einem Gewicht von  $\geq 5$  kg und  $< 30$  kg keine Induktionsphase [2, 3]. Kinder mit einem Gewicht  $\geq 5$  kg und  $< 15$  kg erhalten an 13 Tagen im Jahr (Q4W) eine Dupilumab-Injektion (als Fertigspritze). Der Verbrauch pro Gabe beträgt 200 mg. Dies führt pro Patient zu einem Jahresverbrauch von 2.600 mg (13 Injektionen  $\times$  200 mg). Kinder mit einem Gewicht  $\geq 15$  kg und  $< 30$  kg erhalten an 13 Tagen im Jahr (Q4W) eine Dupilumab-Injektion (als Fertigspritze). Der Verbrauch pro Gabe beträgt 300 mg. Dies führt pro Patient zu einem Jahresverbrauch von 3.900 mg (13 Injektionen  $\times$  300 mg).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### *Topische Kortikosteroide (TCS) und Tacrolimus*

Sowohl die topischen Kortikosteroide als auch Tacrolimus werden als Salbe beziehungsweise Fettcreme verabreicht [8-10]. Da die Anzahl der Krankheitsschübe von Patient zu Patient

unterschiedlich ist, variiert auch die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Darüber hinaus ist die Größe der erkrankten Hautfläche patientenindividuell, was einen unterschiedlich großen Verbrauch pro Gabe zur Folge hat. Beides führt dazu, dass der Jahresverbrauch pro Patient als patientenindividuell unterschiedlich angegeben wird.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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		
Dupilumab (Dupixent®)	PZN: 14350123 Dupixent®, [1,14 ml = 200 mg] 175 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Fertigspritzen (N3) AVP: 4.337,25 €	3.916,26 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 418,99 € <sup>b</sup> ]
	PZN: 12727291 Dupixent®, [2 ml = 300 mg] 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Fertigspritzen (N3) AVP: 4.337,25 €	3.916,26 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 418,99 € <sup>b</sup> ]

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Topische Kortikosteroide (TCS)		
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	PZN: 6880462 TriamGalen® 0,1 % Salbe 100 g (N3) FB: 26,98 €	23,74 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,24 € <sup>c</sup> ]
TCS Klasse III Mometason (bspw. Momecutan®)	PZN: 10116028 Momecutan® 1 mg/g Fettcreme 100 g (N3) FB: 25,28 €	23,28 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,00 € <sup>c</sup> ]
Topische Calcineurininhibitoren (TCI)		
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	PZN: 1992736 Protopic® 0,03 % Salbe 60 g (N3) AVP: 89,10 €	79,72 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 7,38 € <sup>b</sup> ]
a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V b: Temporärer Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V c: Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V		

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

Tabelle 3-13 bildet die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie ab.

Sofern zutreffend, werden

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- Temporärer Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V,
- Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V und
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

von dem Apothekenverkaufspreis (AVP) subtrahiert. Der Generikaabschlag für Festbetragsarzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V wird nur dann abgezogen, wenn dieser in der Lauer-Taxe aufgeführt ist. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird jeweils die Packung verwendet, welche den minimalen und den maximalen Jahresverbrauch am kostengünstigsten abbildet. In Tabelle 3-13 werden nur verkehrsfähige Packungen aufgeführt,

die sich im Vertrieb befinden und die nach der Packungsgrößenverordnung erstattungsfähig sind. (Re-)Importe werden nicht berücksichtigt. Dupilumab ist in den Darreichungsformen Fertigspritze und Fertigen verfügbar. Bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren ist Dupilumab nur als Fertigspritze zugelassen. Es werden daher ausschließlich die Kosten der Fertigspritze dargestellt. Die Preise und Rabatte der aufgeführten Arzneimittel wurden am 01.02.2023 aus der Lauer-Taxe abgerufen. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers lagen keine Änderungen der Abgabepreise der pharmazeutischen Unternehmer und damit verbundene Änderungen des AVP vor. Ebenfalls lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers keine Änderungen der Festbeträge vor.

## Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) <sup>a</sup>	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 15$ kg			
	Dupixent®, 200 mg, 6 Fertigspritzen	3.916,26 €	13 Fertigspritzen (2,17 Packungen)	8.485,23 €
	Kinder mit einem Gewicht $\geq 15$ kg und $< 30$ kg			
	Dupixent®, 300 mg, 6 Fertigspritzen	3.916,26 €	13 Fertigspritzen (2,17 Packungen)	8.485,23 €
	<b>Arzneimittelkosten Dupilumab</b>			<b>8.485,23 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Topische Kortikosteroide (TCS)</b>				
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	TriamGalen® 0,1 % Salbe 100 g	23,74 €	Patientenindividuell unterschiedlich	
	<b>Arzneimittelkosten Triamcinolon</b>			<b>Patientenindividuell unterschiedlich</b>
TCS Klasse III Mometason (bspw. Momecutan®)	Momecutan® 1 mg/g Fettcreme 100 g	23,28 €	Patientenindividuell unterschiedlich	
	<b>Arzneimittelkosten Mometason</b>			<b>Patientenindividuell unterschiedlich</b>
<b>Topische Calcineurininhibitoren (TCI)</b>				
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Protopic® 0,03 % Salbe 60 g	79,72 €	Patientenindividuell unterschiedlich	
	<b>Arzneimittelkosten Tacrolimus</b>			<b>Patientenindividuell unterschiedlich</b>
a: Hierbei handelt es sich um eine Angabe gerundeter Anzahl Packungen. Es wird mit der ungerundeten Anzahl weitergerechnet.				

Zur Berechnung der in Tabelle 3-14 aufgeführten Arzneimittelkosten wurde zuerst mit Hilfe des Jahresverbrauchs die jeweils notwendige Anzahl an Packungen ermittelt. Im Fall von

Langzeittherapien (Dupilumab) wurde für die Berechnung die ungerundete Anzahl an Packungen verwendet. Aus der Anzahl der pro Jahr benötigten Packungen und der Kosten pro Packung abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnet. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren. Die Jahresdurchschnittskosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient werden, wie in Abschnitt 3.3.1 ausgeführt, als patientenindividuell unterschiedlich angegeben.

### 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 3-15 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6 Monate bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 15$ kg		
		Keine	Keine	Keine
	Kinder von 6 Monate bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 15$ kg und $< 30$ kg		
		Keine	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Topische Kortikosteroide (TCS)</b>				
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 Monate bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg		
		Keine	Keine	Keine
TCS Klasse III Mometason (bspw. Momecutan®)	Kinder von 6 Monate bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg		
		Keine	Keine	Keine
<b>Topische Calcineurininhibitoren (TCI)</b>				
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Kinder von 6 Monate bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg		
		Keine	Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Hierbei sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, welche mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie durch Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

### Zu bewertendes Arzneimittel

*Dupilumab (Dupixent®)*

Gemäß der Fachinformationen von Dupixent® [2, 3] sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Gabe von Dupilumab erforderlich.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

*Topische Kortikosteroide (TCS) und Tacrolimus*

Den Fachinformationen von TriamGalen® [10], Momecutan® [8] und Protopic® [9] ist zu entnehmen, dass keine zusätzlichen GKV-Leistungen bei der Gabe von Triamcinolon, Mometason oder Tacrolimus anfallen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Keine	Keine

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Wie in Tabelle 3-15 dargestellt, fallen weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Folglich sind keine weiteren Angaben in Tabelle 3-16 zu machen.

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg	
		Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Topische Kortikosteroide (TCS)</b>			
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg	
		Keine	Keine
TCS Klasse III Mometason (bspw. Momecutan®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg	
		Keine	Keine
<b>Topische Calcineurininhibitoren (TCI)</b>			
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg	
		Keine	Keine

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 15$ kg			
		8.485,23 €	0,00 €	-	8.485,23 €
	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 15$ kg und $< 30$ kg			
		8.485,23 €	0,00 €	-	8.485,23 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Topische Kortikosteroide (TCS)</b>					
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg			
		Patienten-individuell unterschiedlich	-	-	Patienten-individuell unterschiedlich

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
TCS Klasse III Mometason (bspw. Momecutan®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg			
		Patientenindividuell unterschiedlich	-	-	Patientenindividuell unterschiedlich
Topische Calcineurininhibitoren (TCI)					
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht $\geq 5$ kg und $< 30$ kg			
		Patientenindividuell unterschiedlich			Patientenindividuell unterschiedlich

### 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.

#### Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets

Die Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab betrifft die Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Weitere Anwendungsgebiete von Dupilumab sind:

- mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel nur unzureichend kontrolliert ist
- schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel nur unzureichend kontrolliert ist
- schwerere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann
- mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Erkrankungen des atopischen Formenkreises treten häufig als Komorbiditäten auf. So besteht beispielsweise für die atopischen Erkrankungen atopische Dermatitis und Asthma ein hoher Anteil an Patienten, die eine Komorbidität aufweisen. Da die vorliegende Anwendungsgebietserweiterung sich auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren beschränkt, hat dies allerdings keinen Einfluss auf den Versorgungsanteil.

Die Off-Label-Anwendung von systemischen Immunsuppressiva wie Ciclosporin wird in der Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur deutschen Leitlinie vom 26.06.2020 für die Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern, genauso wie Dupilumab, positiv bewertet [11]. Vorrangig werden daher wohl vor allem Patienten mit Dupilumab behandelt, die mit den bisher verfügbaren Systemtherapien kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis erreicht haben oder wenn eine neue Behandlung begonnen wird. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation.

### **Kontraindikation**

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels [2, 3]. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation.

### **Therapieabbrüche**

Es existieren keine Daten zur Häufigkeit von Abbrüchen einer Dupilumab-Therapie bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis im Versorgungsalltag. Daher werden als Näherung die im Modul 4 für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS beschriebenen Abbruchraten näher betrachtet. Bei der Studie PRESCHOOL wurde unter der Standarddosierung von 200 bzw. 300 mg Dupilumab Q4W nach 16 Wochen eine Abbruchrate von 1,2 % beobachtet. Diese Abbruchrate steht im Einklang mit der Anwendung von Dupilumab bei mittelschwerer bis schwerer atopischen Dermatitis bei Erwachsenen (CHRONOS: 0,9 % zu Woche 16 und 1,8 % zu Woche 52). Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Die Behandlung schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren wird regelhaft ambulant betreut. Der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich mit Dupilumab behandelt werden, wird als vernachlässigbar eingeschätzt.

*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.*

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich nur ein geringerer Anteil für die Behandlung mit Dupilumab in Frage kommen.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche*

*sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt worden. Die Angaben wurden am 01.02.2023 aktualisiert.

### **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. Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert R (2022): Arzneiverordnungs-Report 2022. [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-662-66303-5>.
2. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
3. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2017): Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 01.07.2022]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=15961992&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=#SOURCES](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=15961992&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=#SOURCES).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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 (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis,

- Kinder ab 6 bis 11 Jahre). [Zugriff: 20.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4909/2021-07-01\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-621\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4909/2021-07-01_AM-RL-XII_Dupilumab_D-621_BAnz.pdf).
6. 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. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf).
  7. 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: 20.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf).
  8. Dermapharm AG (2013): Momecutan 1 mg/g Fettcreme; Fachinformation. Stand: April 2017. [Zugriff: 01.02.2023]. URL: [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/75531.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/75531.pdf).
  9. LEO Pharma A/S (2002): Protopic 0,03 % Salbe; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  10. GALENpharma GmbH (1993): TriamGalen 0,1 % Salbe; Fachinformation. Stand: November 2018. [Zugriff: 01.02.2023]. URL: [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/98349.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/98349.pdf).
  11. 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]. [Zugriff: 01.02.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-0271\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2021-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2021-05.pdf).

### 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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Dupixent sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten

erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformationen von Dupixent<sup>®</sup> entnommen [1, 2].

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformationen), erfahren ist.

#### Dosierung

##### Atopische Dermatitis

###### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab beträgt bei Erwachsenen 600 mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion.

###### *Jugendliche (12 bis 17 Jahre)*

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre ist in Tabelle 3-19 angegeben.

Tabelle 3-19: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen (jede zweite Woche)
unter 60 kg	400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg)	200 mg
ab 60 kg	600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg)	300 mg

###### *Kinder von 6 bis 11 Jahre*

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahre ist in Tabelle 3-20 angegeben.

Tabelle 3-20: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen
15 kg bis < 60 kg	300 mg (eine Injektion zu 300 mg) an Tag 1, gefolgt von weiteren 300 mg an Tag 15	300 mg alle 4 Wochen (Q4W)*, beginnend 4 Wochen nach der Tag-15-Dosis
ab 60 kg	600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg)	300 mg alle 2 Wochen (Q2W)

\* Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 60 kg kann nach Ermessen des Arztes die Dosierung auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.



*Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre*

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre ist in Tabelle 3-21 angegeben.

Tabelle 3-21: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen
5 kg bis < 15 kg	200 mg (eine Injektion zu 200 mg)	200 mg alle 4 Wochen (Q4W)
15 kg bis < 30 kg	300 mg (eine Injektion zu 300 mg)	300 mg alle 4 Wochen (Q4W)

Dupilumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide (*Topical Corticosteroids*, TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (*Topical Calcineurin Inhibitors*, TCI) können angewendet werden, sollten aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Bei Patienten, deren atopische Dermatitis nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweist, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren. Falls die Behandlung mit Dupilumab unterbrochen werden muss, können die Patienten dennoch erneut erfolgreich behandelt werden.

Versäumte Dosen

Falls eine wöchentlich zu verabreichende Dosis versäumt wird, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Basierend auf dem Datum dieser Dosisgabe ist ein neuer Anwendungszeitplan zu erstellen.

Falls eine alle 2 Wochen zu verabreichende Dosis versäumt wird, ist die Injektion innerhalb von 7 Tagen nach der versäumten Dosis nachzuholen. Danach kann mit dem ursprünglichen Anwendungszeitplan des Patienten fortgefahren werden. Wird die versäumte Dosis nicht innerhalb von 7 Tagen nachgeholt, muss bis zur im ursprünglichen Anwendungszeitplan festgelegten nächsten Dosis gewartet werden.

Falls eine alle 4 Wochen zu verabreichende Dosis versäumt wird, ist die Injektion innerhalb von 7 Tagen nach der versäumten Dosis nachzuholen. Danach kann mit dem ursprünglichen Anwendungszeitplan des Patienten fortgefahren werden. Wird die versäumte Dosis später als 7 Tage nachgeholt, ist basierend auf dem Datum dieser Dosisgabe ein neuer Anwendungszeitplan zu erstellen.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Leberfunktionsstörung*

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Körpergewicht*

Für Patienten mit Asthma und eosinophiler Ösophagitis ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis, CRSwNP oder Prurigo nodularis wird keine körperlsgewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 6 Monaten mit atopischer Dermatitis sind nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 5 kg sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 6 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren mit CRSwNP sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 18 Jahren mit Prurigo nodularis sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis sind nicht erwiesen.

### Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der Dupilumab-Fertigpen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bestimmt. Für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren mit atopischer Dermatitis und Asthma ist die Dupilumab-Fertigspritze die für die Anwendung in dieser Population geeignete Darreichungsform.

Dupilumab wird subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle ausgewählt werden.

Jede Fertigspritze bzw. jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die Anfangsdosis von 400 mg ist in zwei Injektionen zu je 200 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Die Anfangsdosis von 600 mg ist in zwei Injektionen zu je 300 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den in der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

### **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, sollten der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Akute Asthmaexazerbationen

Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akuten Asthmasymptomen oder akuten Exazerbationen angewendet werden. Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akutem Bronchospasmus oder Status asthmaticus angewendet werden.

#### Kortikosteroide

Systemische, topische oder inhalative Kortikosteroide dürfen nach Einleitung der Therapie mit Dupilumab nicht abrupt abgesetzt werden. Eine Verringerung der Kortikosteroiddosis, sofern angemessen, sollte schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Eine solche Dosisreduktion kann mit systemischen Entzugssymptomen einhergehen und/oder Krankheiten demaskieren, die zuvor durch die systemische Kortikosteroidtherapie unterdrückt wurden.

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Kortikosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### Überempfindlichkeit

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Es wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitsähnlicher Reaktion berichtet. Anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme traten innerhalb von Minuten bis zu sieben Tagen nach Injektion von Dupilumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

Bei erwachsenen Patienten, die im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Asthma mit Dupilumab behandelt wurden, wurden Fälle von eosinophiler Pneumonie sowie Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) im Einklang stehen, berichtet. Fälle von Vaskulitis, die mit einer EGPA im Einklang stehen, wurden im Rahmen des Entwicklungsprogramms für CRSwNP unter Dupilumab und Placebo bei erwachsenen Patienten mit komorbidem Asthma berichtet. Bei Patienten mit Eosinophilie sollten Ärzte besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplikationen und/oder Neuropathie achten. Patienten, die aufgrund ihrer Asthmaerkrankung behandelt werden, können mit schwerwiegender systemischer Eosinophilie und manchmal mit klinischen Merkmalen einer eosinophilen Pneumonie oder Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis im Einklang steht, vorstellig werden. Diese Erkrankungen werden häufig systemisch mit Kortikosteroiden behandelt und das Auftreten dieser Ereignisse kann in der Regel, aber nicht immer, mit der Reduzierung der oralen Kortikosteroidbehandlung in Zusammenhang gebracht werden.

### Helminthose

Patienten mit einer bekannten Helminthose wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Dupilumab kann durch Hemmung der IL-4-/IL-13-Signalwege die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind zu behandeln, bevor die Dupilumab-Therapie eingeleitet wird. Wenn sich der Patient während der Dupilumab-Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die am pädiatrischen Entwicklungsprogramm für Asthma teilnahmen, wurden Fälle von Enterobiasis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Vorwiegend bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse unter Dupilumab berichtet. Einige Patienten berichteten von Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) im Zusammenhang mit einer Konjunktivitis oder Keratitis (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende oder sich verschlechternde Augensymptome ihrem Arzt mitzuteilen. Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, oder Anzeichen oder Symptome, die auf eine Keratitis hindeuten, sollten sich gegebenenfalls einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

#### Patienten mit komorbidem Asthma

Patienten, die mit Dupilumab behandelt werden und die gleichzeitig ein komorbid Asthma haben, dürfen ihre Asthmabehandlung ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anpassen noch absetzen. Nach dem Absetzen von Dupilumab sind Patienten mit einem komorbid Asthma sorgfältig zu überwachen.

#### Impfungen

Die zeitgleiche Anwendung von Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen mit Dupilumab sollte vermieden werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurden. Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen. Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine konkretere Empfehlung zur Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei mit Dupilumab behandelten Patienten unterstützen. Immunantworten auf Tdap- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 200-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 300-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer zwölfwöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem Tdap-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden vier Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen auf sowohl den Tetanus-Impfstoff als auch auf den Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff waren im Dupilumab-Arm ähnlich wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden.

Daher können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Für Informationen zu Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden die Wirkungen von Dupilumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten (Cytochrom-P450-Substrate) bewertet. Die aus der Studie gewonnenen Daten zeigten keine klinisch relevanten Wirkungen von Dupilumab auf die Aktivität von CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2C9.

Es ist nicht damit zu rechnen, dass sich Dupilumab auf die PK gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auswirkt. Ausgehend von der Populationsanalyse hatten häufig angewendete Begleitmedikationen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dupilumab 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). Dupilumab darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

### Stillzeit

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

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

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

## Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den bei der Behandlung von atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP auftretenden häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Schwellung), Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Arthralgie, oraler Herpes und Eosinophilie. Bei der Behandlung von eosinophiler Ösophagitis wurden als weitere Nebenwirkung Blutergüsse an der Injektionsstelle berichtet. In seltenen Fällen wurde von Serumkrankheit, serumkrankheitsähnlicher Reaktion, anaphylaktischer Reaktion und ulzerativer Keratitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die in Tabelle 3-22 dargestellten Sicherheitsdaten zu Dupilumab stammen überwiegend von 12 randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP. Diese Studien, an denen während des kontrollierten Behandlungszeitraums 4 206 Patienten teilnahmen, die Dupilumab erhielten, und 2 326 Patienten, die Placebo erhielten, sind repräsentativ für das Gesamtsicherheitsprofil von Dupilumab.

In Tabelle 3-22 sind die in den klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen gemäß der MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden 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 Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-22: Liste der Nebenwirkungen bei atopischer Dermatitis

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Konjunktivitis* Oraler Herpes*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Selten	Angioödem# Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit Serumkrankheitsähnliche Reaktion
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich  Selten	Konjunktivitis, allergisch* Keratitis*# Blepharitis*† Augenjucken*† Trockenes Auge*† Ulzerative Keratitis*†#

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Ausschlag im Gesicht <sup>#</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie <sup>#</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz, Schwellung und Blutergüsse)

\* Augenerkrankungen und oraler Herpes traten hauptsächlich in den Studien zu atopischer Dermatitis auf.

† In den Studien zu atopischer Dermatitis traten Augenjucken, Blepharitis und trockenes Auge häufig auf, ulzerative Keratitis gelegentlich.

# Aus Berichten nach Markteinführung.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Überempfindlichkeit*

Nach Anwendung von Dupilumab wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitsähnlicher Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Konjunktivitis und Keratitis-bezogene Ereignisse*

Konjunktivitis und Keratitis traten häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab im Vergleich zu Placebo in den Studien zu atopischer Dermatitis erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis oder Keratitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. In der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie zu atopischer Dermatitis (AD-1225) blieben über 3 Jahre die entsprechenden Raten an Konjunktivitis und Keratitis zu denen im Dupilumab-Arm der placebokontrollierten Studien zu atopischer Dermatitis vergleichbar.

Bei Asthmapatienten war die Häufigkeit einer Konjunktivitis oder Keratitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Bei Patienten mit CRSwNP und Prurigo nodularis war die Häufigkeit einer Konjunktivitis unter Dupilumab höher als unter Placebo, jedoch geringer als bei Patienten mit atopischer Dermatitis. In den Entwicklungsprogrammen für CRSwNP und Prurigo nodularis wurden keine Fälle von Keratitis berichtet. Bei den Patienten mit eosinophiler Ösophagitis (EoE) war die Häufigkeit einer Konjunktivitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Im Entwicklungsprogramm für EoE wurden keine Fälle von Keratitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Eczema herpeticum*

In den 16-wöchigen Monotherapie Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupilumab-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei < 1 %. In der 52-wöchigen Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen mit Dupilumab + TCS wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupilumab + TCS behandelten Gruppe bei 0,2 % der Patienten gemeldet und in der



Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9 %. Diese Raten blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 3 Jahre konstant.

### *Eosinophilie*

In den Anwendungsgebieten atopische Dermatitis, Asthma und CRSwNP kam es bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, im Schnitt zu einem größeren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der Baseline (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die Eosinophilenzahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück und erreichten in der unverblindeten Verlängerungsstudie zu Asthma (TRAVERSE) wieder die Ausgangswerte. Der mittlere Eosinophilenspiegel im Blut sank bis Woche 20 unter den Ausgangswert und wurde in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) bis zu 3 Jahre aufrechterhalten. Im Vergleich zu Placebo wurde bei Prurigo nodularis (Studien PRIME und PRIME2) kein Anstieg der mittleren Eosinophilenzahlen im Blut beobachtet. Bei eosinophiler Ösophagitis (Studien TREET Teile A und B) gingen während der Studienbehandlung die mittleren und medianen Eosinophilenzahlen im Blut annähernd auf die Ausgangswerte zurück oder blieben unterhalb der Ausgangswerte.

Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie ( $\geq 5\ 000$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) wurde bei  $< 3\ %$  der mit Dupilumab behandelten Patienten und  $< 0,5\ %$  der Patienten unter Placebo berichtet (Studien SOLO1, SOLO2, AD-1021; DRI12544, QUEST und VOYAGE; SINUS-24 und SINUS-52; PRIME und PRIME2; TREET Teile A und B).

In Studie AD-1539 wurde eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie ( $\geq 5\ 000$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) bei  $8,4\ %$  der mit Dupilumab behandelten Patienten und  $0\ %$  der Patienten unter Placebo berichtet, wobei die mediane Eosinophilenzahl am Ende des Behandlungszeitraums unter den Ausgangswert abfiel.

### *Infektionen*

In den 16-wöchigen Monotherapie Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwere Infektionen berichtet wurden, in der Placebo Gruppe bei  $1,0\ %$  und in der Dupilumab Gruppe bei  $0,5\ %$ . In der 52-wöchigen CHRONOS-Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen berichtet wurden, in der Placebo Gruppe bei  $0,6\ %$  und in der Dupilumab Gruppe bei  $0,2\ %$ . Die Raten an schwerwiegenden Infektionen blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 3 Jahre konstant.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu Asthma wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool wurde von schwerwiegenden Infektionen bei  $1,0\ %$  der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei  $1,1\ %$  der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der 52-wöchigen QUEST-Studie wurde von schwerwiegenden Infektionen bei  $1,3\ %$  der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei  $1,4\ %$  der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu CRSwNP wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der 52-wöchigen SINUS-52-Studie wurden schwerwiegende Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 1,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu Prurigo nodularis wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im Sicherheitsdatenpool wurden schwerwiegende Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 1,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der TREET-Studien zu eosinophiler Ösophagitis (Teile A und B) war die Gesamtinzidenz von Infektionen numerisch höher unter Dupilumab (32,0 %) im Vergleich zu Placebo (24,8 %). Im 24-wöchigen Sicherheitsdatenpool wurden schwerwiegende Infektionen bei 0,5 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

### *Immunogenität*

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

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

Etwa 5 % der Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma oder CRSwNP, die Dupilumab 300 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei erwachsenen Patienten mit Prurigo nodularis beobachtet, die über 24 Wochen 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen (Q2W) erhielten, bei Kindern (6 Monate bis 11 Jahre) mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen entweder 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen (Q2W) oder 200 mg Dupilumab alle 4 Wochen (Q4W) oder 300 mg Dupilumab Q4W erhielten, sowie bei Patienten (6 bis 11 Jahre) mit Asthma, die über 52 Wochen 100 mg Dupilumab Q2W oder 200 mg Dupilumab Q2W erhielten. Vergleichbare ADA-Reaktionen wurden bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis beobachtet, die mit Dupilumab bis zu 3 Jahre in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) behandelt wurden.

Etwa 16 % der Jugendlichen mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen 300 mg oder 200 mg Dupilumab Q2W erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 5 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 9 % der Patienten mit Asthma, die Dupilumab 200 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 4 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 4 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 1 % der Patienten mit eosinophiler Ösophagitis, die Dupilumab 300 mg wöchentlich (QW) oder 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) über 24 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper

gegen Dupilumab; 0 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 0,5 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Unabhängig von Alter oder Population wurden bis zu 4 % der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und etwa 1 % wies neutralisierende Antikörper auf.

Weniger als 1 % der Patienten, die Dupilumab in einer zugelassenen Dosierung erhielten, zeigten eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war. Zudem traten bei einem Patienten eine Serumkrankheit und bei einem Patienten eine serumkrankheitsähnliche Reaktion auf (< 0,1 %), die mit hohen ADA-Titern assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### Kinder und Jugendliche

#### *Atopische Dermatitis*

##### Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 250 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD-1526) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

##### Kinder von 6 bis 11 Jahre

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 367 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis (AD-1652) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab bei gleichzeitiger Anwendung von TCS war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen und Jugendlichen mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

##### Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre

Die Sicherheit von Dupixent mit begleitenden TCS wurde in einer Studie an 161 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht, wobei die Subgruppe mit schwerer atopischer Dermatitis 124 Patienten umfasste (AD-1539). Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab bei gleichzeitiger Anwendung von TCS war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

## *Asthma*

### *Jugendliche (12 bis 17 Jahre)*

Insgesamt 107 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma wurden in die 52-wöchige QUEST-Studie eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde bei 89 Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die in eine unverblindete Verlängerungsstudie (TRAVERSE) eingeschlossen wurden. Die Patienten in dieser Studie wurden bis zu 96 Wochen beobachtet. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der TRAVERSE-Studie entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

### *Kinder von 6 bis 11 Jahre*

Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma (VOYAGE) wurde Enterobiasis als zusätzliche Nebenwirkung bei 1,8 % (5 Patienten) in der Dupilumab-Gruppe berichtet, während diese in der Placebo-Gruppe nicht beobachtet wurde. Alle Fälle von Enterobiasis waren leicht bis mittelschwer und die Patienten erholten sich unter der Behandlung mit Anthelmintika, ohne dass die Behandlung mit Dupilumab abgesetzt wurde.

Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma wurde Eosinophilie (Eosinophilenzahl im Blut  $\geq 3\ 000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  oder vom Prüfarzt als unerwünschtes Ereignis eingestuft) bei 6,6 % der Patienten in der Dupilumab-Gruppe und bei 0,7 % in der Placebo-Gruppe berichtet. Die meisten Fälle von Eosinophilie waren leicht bis mittelschwer und nicht mit klinischen Symptomen assoziiert. Diese Fälle traten nur vorübergehend auf, nahmen mit der Zeit ab und führten nicht zum Absetzen der Behandlung mit Dupilumab.

### *Eosinophile Ösophagitis*

In die TREET-Studien (Teile A und B) wurden insgesamt 99 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

## Langzeitsicherheit

### *Atopische Dermatitis*

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab + TCS (CHRONOS) bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil. Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) bei Patienten im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis einschließlich Woche 52 war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das in Woche 16 in den Studien AD-

1526, AD-1652 und AD-1539 beobachtet wurde. Das bei Kindern und Jugendlichen beobachtete Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab entsprach dem bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis beobachteten Profil.

In einer multizentrischen, unverblindeten Phase-3-Verlängerungsstudie (AD-1225) wurde die Langzeitsicherheit bei wiederholter Gabe von Dupilumab bei 2 677 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei einer wöchentlichen Dosierung von 300 mg (99,7 %) untersucht; darunter 357 Patienten, die über mindestens 148 Wochen an der Studie teilgenommen haben. Das in dieser Studie bis zu 3 Jahre beobachtete Langzeitsicherheitsprofil entsprach im Wesentlichen dem in kontrollierten Studien beobachteten Sicherheitsprofil.

#### *Asthma*

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der 96-wöchigen Langzeitsicherheitsstudie (TRAVERSE) entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

#### *CRSwNP*

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Erwachsenen mit CRSwNP nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil.

#### *Eosinophile Ösophagitis*

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab nach 52 Wochen entsprach im Allgemeinen dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil.

#### 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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

D-63225 Langen

Tel.: +49 (0) 6103 77 0

Fax: +49 (0) 6103 77 1234

Website: <http://www.pei.de>

#### **Überdosierung**

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupilumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen

überwacht werden und sofern diese auftreten, ist eine entsprechende symptomatische Behandlung umgehend einzuleiten.

### **Inkompatibilitäten**

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

### **Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Wenn erforderlich, kann die Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen und bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur bis 25 °C vor Licht geschützt in der Packung aufbewahrt werden. Das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank ist in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton zu vermerken. Die Packung muss verworfen werden, wenn sie länger als 14 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder das Verfalldatum überschritten ist.

### **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**

#### Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1,14 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas mit automatischem Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Packungsgröße:

- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 6 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 2 Spritzen)

#### Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

1,14 ml Lösung in einer silikonisierten Spritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas, in einem Fertigpen und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Der Fertipen ist entweder mit einer runden Schutzkappe und einem ovalen, von einem Pfeil umrandeten Sichtfenster erhältlich oder mit einer geriffelten, quadratischen Schutzkappe und einem ovalen Sichtfenster ohne Pfeil.

Packungsgröße:

- 1 Fertipen
- 2 Fertipens
- 6 Fertipens
- Bündelpackung mit 6 Fertipens (2 Packungen mit je 3 Pens)

#### Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas mit oder ohne automatisches Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Packungsgröße:

- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 6 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 2 Spritzen)

#### Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertipen

2 ml Lösung in einer silikonisierten Spritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas, in einem Fertipen und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Der Fertipen ist entweder mit einer runden Schutzkappe und einem ovalen, von einem Pfeil umrandeten Sichtfenster erhältlich oder mit einer geriffelten, quadratischen Schutzkappe und einem ovalen Sichtfenster ohne Pfeil.

Packungsgröße:

- 1 Fertipen
- 2 Fertipens
- 6 Fertipens
- Bündelpackung mit 6 Fertipens (2 Packungen mit je 3 Pens)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen befindet sich am Ende der Packungsbeilage.

Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend und farblos bis blassgelb sein. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, sollte sie nicht verwendet werden.

Nach der Entnahme der 200-mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 30 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur (bis zu 25 °C) angenommen hat.

Nach der Entnahme der 300-mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur (bis zu 25 °C) angenommen hat.

Die Fertigspritze oder den Fertigpen weder Hitze noch direktem Sonnenlicht aussetzen und nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze bzw. der Fertigpen in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln. Das Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [3]. Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist [1, 2].



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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **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 Dupixent® 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, da für Dupixent® kein Annex IV des EPAR vorliegt.

### **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.*

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Systemische Überempfindlichkeit (einschließlich Ereignisse, die mit Immunogenität assoziiert sind)	Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Ereignisse, die mit einer Konjunktivitis und Keratitis in Zusammenhang stehen bei Patienten mit atopischer Dermatitis	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
keine	keine	keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Langzeitsicherheit	Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Quelle: EU Risk Management Plan für Dupilumab [3]		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **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.*

Als Informationsquelle wurden die aktuellen Fachinformationen von Dupixent® (Stand: März 2023) [1, 2], der EPAR Assessment Report [3] und der EU Risk Management Plan [3] für Dupilumab 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. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
2. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA) (2023): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: 28.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0060-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0060-epar-assessment-report-variation_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 3-24 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 3-24 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 3-24: 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.*

Der Stand der Fachinformation von Dupilumab (Dupixent®) ist März 2023 [1, 2].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, 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 3-24 bei.*

Aus den Fachinformationen von Dupilumab [1, 2] ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

Es wurde die EBM-Version vom 01. Januar 2023 verwendet [3].

*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. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent<sup>®</sup> 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent<sup>®</sup> 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
2. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent<sup>®</sup> 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent<sup>®</sup> 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin (2023): Online-Version des EBM. Stand: 1. Januar 2023. [Zugriff: 01.02.2023]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.