

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Lebrikizumab (Ebglyss<sup>®</sup>)*

Almirall Hermal GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere – Binäre Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	12
Tabelle 1-8: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere – Kontinuierliche Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	14
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Lebrikizumab: Sicherheitsendpunkte aus der Meta-Analyse ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere .....	16
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: IGA (0 / 1) Analyse der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2, und der Studie ADhere in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 ( <i>as observed</i> ) .....	18
Abbildung 1-2: EASI-75 und EASI-90 Analyse der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie, und der Studie ADhere in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 ( <i>as observed</i> ) .....	20
Abbildung 1-3: Analyse der Verbesserung des Pruritus-NRS um mindestens 4 Punkte der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 ( <i>as observed</i> ).....	21

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Atopische Dermatitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSA	<i>Body Surface Area</i>
CDLQI	<i>Children Dermatology Life Quality Index</i>
CMH	<i>Cochran-Mantel-Haenszel;</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EQ-5D	European Quality of Life Group Five Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IGA	<i>Investigators Global Assessment</i>
KI	Konfidenzintervall
LTE	<i>Long-Term-Extension</i>
LSMD	<i>Least Squares Mean Difference</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i>
POEM	<i>Patient Oriented Eczema Measure</i>
PROMIS	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
PT	Bevorzugter Begriff ( <i>Preferred Term</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RR	<i>Risk Ratio</i>
SCORAD	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
SCS	Systemische Kortikosteroide ( <i>Systemic Corticosteroids</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	Schwerwiegendes UE

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Kortikosteroide
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßigen Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Almirall Hermal GmbH
<b>Anschrift:</b>	Scholtzstraße 3 21465 Reinbek

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Almirall S.A.
<b>Anschrift:</b>	Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spanien



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Lebrikizumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Ebglyss®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>D11AH10</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>42534</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)<sup>a</sup></b>	<b>18070691 18070716 18762874 18762880</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>L20.0, L20.8, L20.9</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I28531, I12962, I12968, I12963, I12967, I174747, I19541, I19542, I19546, I19545, I19543, I19544, I5935, I5936, I65205, I9918, I9920, I5932, I5933, I9919, I5934, I97886</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Ebglyss <sup>®</sup> wird angewendet für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	16.11.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und /oder TCI)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Die Almirall Hermal GmbH (Almirall) führte am 27.07.2023 ein Beratungsgespräch zum Thema der zVT für Lebrikizumab mit dem G-BA (Vorgangsnummer 2023-B-139).

Als zVT für Lebrikizumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, bestimmte der G-BA:

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

Almirall folgt der zVT-Festlegung des G-BA.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere zeigen den medizinischen Nutzen von Lebrikizumab. Gegenüber der zVT Dupilumab liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wurde nicht vorgenommen, da die methodischen Unterschiede keinen validen Vergleich erlauben würden. Ein formaler Zusatznutzen kann daher nicht belegt werden.

ADvocate 1 und ADvocate 2 sind randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien im Parallelgruppendesign, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD untersuchen. Sie werden als Meta-Analyse zusammengefasst.

Die Phase-3-Studie ADhere ist eine randomisierte, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab in Kombination mit TCS bei Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer AD im Vergleich zu Placebo in Kombination mit TCS untersucht.

Tabelle 1-7 bis Tabelle 1-9 fassen die Ergebnisse aus den drei Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab (bzw. Lebrikizumab + TCS) im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (bzw. Placebo + TCS) zusammen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere – Binäre Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b><u>Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, Woche 16</u></b>		
<b>Morbidität</b>		
Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um $\geq 2$ Punkte	3,45 [2,42; 4,92]	< 0,01
Anteil an Patienten mit EASI-75	3,36 [2,54; 4,44]	< 0,01
Anteil der Patienten mit EASI-90	3,91 [2,62; 5,84]	< 0,01
Anteil an Patienten mit SCORAD-75	6,01 [3,20; 11,28]	< 0,01
Anteil an Patienten mit SCORAD-90	14,78 [2,92; 74,88]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS $\geq 4$ zu Baseline und Verbesserung um $\geq 4$ Punkte	3,79 [2,63; 5,46]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS $\geq 5$ zu Baseline und Verbesserung um $\geq 4$ Punkte	3,86 [2,67; 5,59]	< 0,01
Anteil an Patienten mit POEM von 0–2 Punkten	3,98 [1,83; 8,64]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Verbesserung des POEM um $\geq 5$ Punkte gegenüber Baseline	2,66 [2,09; 3,39]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Sleep-Loss-Score $\geq 2$ zu Baseline und Verbesserung um $\geq 2$ zu Woche 16	5,79 [3,10; 10,81]	< 0,01
Anteil an Patienten mit Verbesserung der EQ-5D-VAS um $\geq 15$ Punkte	2,61 [1,82; 3,73]	< 0,01
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Anteil an Patienten mit DLQI 0/1	3,23 [1,95; 5,37]	< 0,01
Anteil an Patienten mit DLQI $\geq 4$ zu Baseline und Verbesserung um $\geq 4$ Punkte	2,28 [1,84; 2,83]	< 0,01
Anteil an Patienten mit CDLQI 0/1	2,57 [0,47; 14,06]	0,28
Anteil an Patienten mit CDLQI $\geq 4$ zu Baseline und Verbesserung um $\geq 4$ Punkte	3,11 [1,04; 9,29]	0,04
<b><u>ADhere, Woche 16</u></b>		
<b>Morbidität</b>		
Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und Verbesserung um $\geq 2$ Punkte	1,996 [1,178; 3,382]	0,0048
Anteil an Patienten mit EASI-75	1,698 [1,233; 2,340]	0,0003
Anteil der Patienten mit EASI-90	1,996 [1,178; 3,382]	0,0048
Anteil der Patienten mit SCORAD-75	2,807 [1,246; 6,322]	0,0056

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	RR [95%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Anteil der Patienten mit SCORAD-90	1,366 [0,458; 4,076]	0,7804
Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS $\geq 4$ zu Baseline und Verbesserung um $\geq 4$ Punkte	1,725 [1,074; 2,769]	0,0153
Anteil an Patienten mit Pruritus-NRS $\geq 5$ zu Baseline und Verbesserung um $\geq 4$ Punkte	1,771 [1,088; 2,882]	0,0126
Anteil an Patienten mit POEM von 0–2 Punkten	1,457 [0,557; 3,808]	0,6205
Anteil an Patienten mit Verbesserung des POEM um $\geq 5$ Punkte gegenüber Baseline	1,441 [1,011; 2,055]	0,0374
Anteil an Patienten mit Sleep-Loss-Score $\geq 2$ zu Baseline und Verbesserung um $\geq 2$ Punkte	2,608 [0,986; 6,898]	0,0371
Anteil an Patienten mit Verbesserung der EQ-5D-VAS um $\geq 15$ Punkte	1,366 [0,783; 2,381]	0,3036
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Anteil an Patienten mit DLQI 0–1	2,822 [1,149; 6,932]	0,0168
Anteil an Patienten mit DLQI $\geq 4$ zu Baseline und Verbesserung um $\geq 4$ Punkte	1,488 [1,102; 2,008]	0,0043
Anteil an Patienten mit CDLQI 0–1	10,469 [0,626; 175,010]	0,0189
Anteil an Patienten mit CDLQI $\geq 4$ zu Baseline und Verbesserung um $\geq 4$ Punkte	1,391 [0,708; 2,736]	0,4334
BSA: Körperoberfläche; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SCS: Systemische Kortikosteroide; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide ; VAS: visuelle Analogskala		
a) RR berechnet nach der Mantel-Hazel-Methode und adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis < 18 vs. $\geq 18$ Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4).		
b) Der p-Wert wurde nach CMH berechnet.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere – Kontinuierliche Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	LSMD <sup>a</sup> [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g <sup>a</sup> [95-%-KI]
<b>Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline</b>		
<b>Morbidität</b>		
Veränderung des EASI	-9,59 [-11,68; -7,49] < 0,01	-0,80 [-0,99; -0,61]
Veränderung des EASI-BSA	-16,51 [-20,04; -12,97] < 0,01	-0,77 [-0,96; -0,58]
Veränderung des POEM	-6,08 [-7,44; -4,73] < 0,01	-0,84 [-1,04; -0,64]
Veränderung des SCORAD	-18,81 [-22,48; -15,14] < 0,01	-0,98 [-1,18; -0,79]
Veränderung des Pruritus-NRS	-2,17 [-2,62; -1,72] < 0,01	-0,86 [-1,06; -0,67]
Veränderung des Sleep-Loss-Scores	-0,76 [-0,94; -0,58] < 0,01	-0,77 [-0,96; -0,57]
Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)	-2,74 [-7,71; 2,24] 0,28	-0,13 [-0,63; 0,37]
Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre)	-2,83 [-4,42; -1,24] < 0,01	-0,33 [-0,54; -0,13]
Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)	-2,04 [-7,56; 3,49] 0,47	-0,17 [-0,68; 0,33]
Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre)	-3,20 [-4,74; -1,65] 0,71	-0,41 [-0,62; -0,21]
Veränderung des EQ-5D-VAS	6,14 [2,13; 10,15] < 0,01	0,29 [0,10; 0,47]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	LSMD <sup>a</sup> [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g <sup>a</sup> [95-%-KI]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Veränderung des DLQI	-4,59 [-6,06; -3,13] < 0,01	-0,65 [-0,86; -0,44]
Veränderung des CDLQI	-5,83 [-9,77; -1,89] 0,51	-0,89 [-1,52; -0,26]
<b><u>ADhere, Veränderung zu Woche 16 gegenüber Baseline</u></b>		
<b>Morbidität</b>		
Veränderung des EASI	-7,95 [-10,771; -5,123] < 0,0001	-0,68 [-0,927; -0,374]
Veränderung des EASI-BSA	-18,46 [-22,380; -14,530] < 0,0001	-0,84 [-1,045; -0,625]
Veränderung des POEM	-4,00 [-6,256; -1,736] 0,0006	-0,46 [-0,755; -0,165]
Veränderung des SCORAD	-12,08 (2,59) [-17,202; -6,963] < 0,0001	-0,52 [-0,813; -0,221]
Veränderung des Pruritus-NRS	-0,99 (0,40) [-1,769; -0,203] 0,0139	-0,34 [-0,635; -0,048]
Veränderung des Sleep-Loss-Scores	-0,28 (0,13) [-0,540; -0,010] 0,0421	-0,27 [-0,565; 0,021]
Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)	3,42 (3,82) [-4,543; 11,390] 0,3807	0,26 [-0,381; 0,893]
Veränderung des PROMIS-Angst-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre)	-1,44 (2,03) [-5,477; 2,600] 0,4812	-0,10 [-0,425; 0,234]
Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 12 und < 18 Jahre)	4,91 (4,14) [-3,719; 13,544] 0,2490	0,34 [-0,300; 0,978]



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	LSMD <sup>a</sup> [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g <sup>a</sup> [95-%-KI]
Veränderung des PROMIS-Depressions-Scores (Patienten ≥ 18 Jahre)	-1,14 (1,64) [-4,403; 2,115] 0,4875	-0,09 [-0,423; 0,236]
Veränderung der EQ-5D-VAS	3,25 (2,64) [-1,961; 8,457] 0,2201	0,14 [-0,148; 0,436]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Veränderung des DLQI	-3,53 (0,93) [-5,358; -1,693] 0,0002	-0,23 [-0,522; 0,063]
Veränderung des CDLQI	-4,62 (1,27) [-7,220; -2,030] 0,0010	-0,45 [-0,744; -0,151]
<p>BSA: Körperoberfläche / Body Surface Area; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SCS: Systemische Kortikosteroide; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide ; VAS: visuelle Analogskala</p> <p>a) MMRM wurde bei fehlenden Datenpunkten angewendet. Patienten, die Rescue-Medication in Anspruch genommen haben wurden als fehlend gewertet. In das MMRM-Model gingen Behandlung, Baselinewert, Visite, die Interaktion Baselinewert* Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die drei Stratifizierungsfaktoren geographische Region (USA vs. Europa vs. Rest der Welt), Alter (12 bis &lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Krankheitsschwere (IGA 3 vs. 4) ein.</p>		

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Lebrikizumab: Sicherheitsendpunkte aus der Meta-Analyse ADvocate 1 + ADvocate 2 und der Einzelstudie ADhere

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	RR [95-%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
<b>Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2, Woche 16</b>		
<b>Sicherheit</b>		
UE	0,879 [0,799; 0,967]	0,0089
SUE	0,927 [0,602; 1,428]	0,7700

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Lebrikizumab vs. Placebo (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. Lebrikizumab + TCS vs. Placebo + TCS (ADhere)	
	RR [95-%-KI] <sup>a</sup>	p-Wert
<b>UESI</b>		
Herpes oder Zoster Infektion	0,872 [0,644; 1,180]	0,3367
Konjunktivitis	1,323 [1,185; 1,477]	0,0003
Parasitäre Infektionen oder Infektionen aufgrund von intrazellulären Pathogenen	1,078 [0,673; 1,726]	1,0000
<b>ADhere, Woche 16</b>		
<b>Sicherheit</b>		
UE	1,216 [0,856; 1,728]	0,3164
SUE	0,980 [0,090; 10,641]	1,000
<b>UESI</b>		
Herpes oder Zoster Infektion	2,451 [0,292; 20,608]	0,6664
Konjunktivitis	12,296 (0,738; 204,906)	0,0099
Parasitäre Infektionen oder Infektionen aufgrund von intrazellulären Pathogenen	3,443 [0,180; 36,679]	0,5526
BSA: Körperoberfläche / Body Surface Area; CDLQI: Children Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Studie/Auswertung; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SCS: Systemische Kortikosteroide; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide ; VAS: visuelle Analogskala;		
a) Das Relative Risiko samt Konfidenzintervall wurde mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet.		

**Mortalität**

In der Studie ADvocate 1 verstarb während der 16-wöchigen Induktionsphase kein Patient. In der Studie ADvocate 2 verstarb ein Patient im Kontrollarm während der 16-wöchigen Induktionsphase. Das Ereignis wurde als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Während der Studie ADhere verstarb kein Patient.

**Morbidität**

Ausprägung und Schwere der AD sowie die AD-bedingte Symptomatik und der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde in den Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere mittels etablierter, patientenrelevanter Instrumente durch den Prüfarzt bzw. die Patienten selbst erhoben.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**IGA**

Mit Hilfe des Investigator Global Assessment (IGA) bewertet der Arzt den Schweregrad der AD des Patienten auf einer 5-stufigen Skala. Ein IGA-Score von 0 Punkten entspricht einem erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Hautzustand.

Sowohl in der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 als auch in der Studie ADhere zeigt sich zu Woche 16 ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 und einer Verbesserung um 2 Punkte gegenüber Baseline. Die Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 ergibt, dass 36,17 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 10,45 % der Patienten im Vergleichsarm einen IGA-Score von 0 oder 1 zu Woche 16 erreichen. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten einen erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Hautzustand gemäß IGA aufwiesen, war somit unter Lebrikizumab 3,45-mal höher als im Vergleichsarm (RR [95%-KI]: 3,45 [2,42; 4,92];  $p < 0,01$ ).

Die Ergebnisse der Studie ADhere bestätigen diesen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Lebrikizumab + TCS gegenüber Placebo + TCS.

Die Ergebnisse der LTE-Studie ADjoin bestätigen über 104 Wochen die langanhaltende Wirksamkeit von Lebrikizumab. Zu Woche 104 haben 76,4 % der IGA 0 / 1 Responder zu Woche 16 aus ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie 78,6 % der Responder zu Woche 16 aus ADhere im Lebrikizumab Q4W-Arm weiterhin einen IGA von 0 oder 1 erreicht.

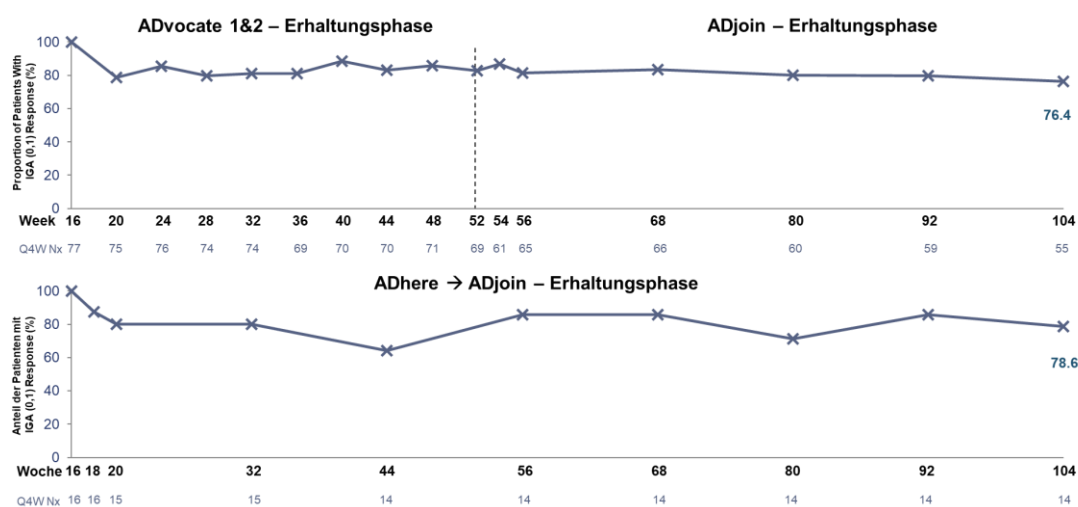


Abbildung 1-1: IGA (0 / 1) Analyse der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2, und der Studie ADhere in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (*as observed*)

**EASI**

Mittels *Eczema Area and Severity Index* (EASI) werden die betroffene Körperoberfläche und die Intensität der Hautläsionen in 4 Körperregionen des Patienten (Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremitäten, untere Extremitäten) durch den Arzt bewertet. Die Operationalisierung

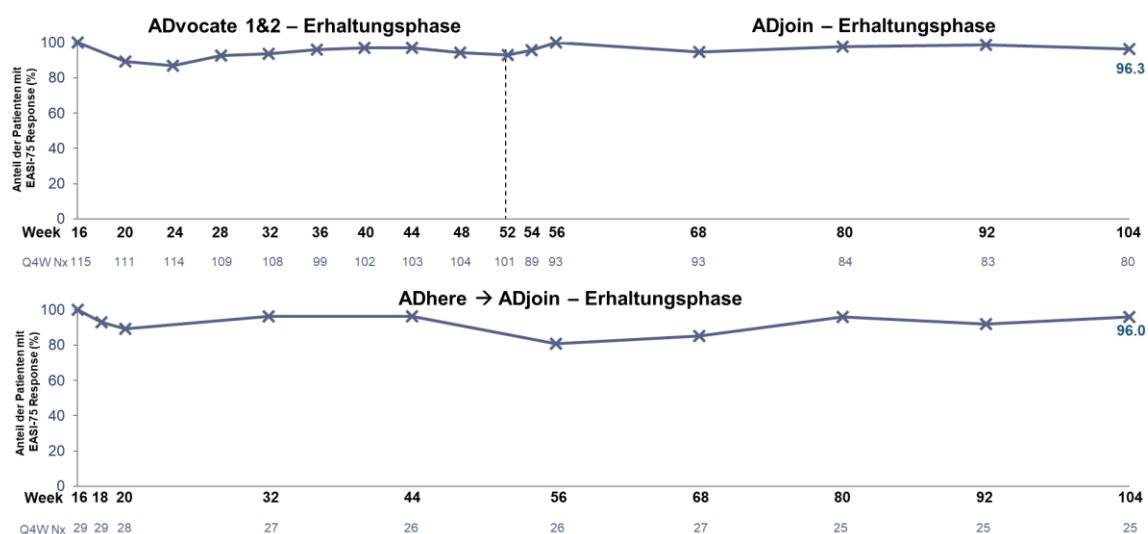
## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erfolgt unter anderem als EASI-75 (75%ige Reduktion im EASI-Score gegenüber Baseline) und EASI-90 (90%ige Reduktion gegenüber Baseline). Beim EASI erreichen sowohl in der Meta-Analyse der ADvocate 1 und ADvocate 2 als auch in ADhere jeweils ein höherer Anteil der Patienten mit Lebrikizumab einen EASI-75 und EASI-90 zu Woche 16 als im Vergleichsarm.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 53,37 % und im Vergleichsarm 15,68 % der Patienten einen EASI-75. Dadurch ergibt sich eine um den Faktor 3,36 höhere Wahrscheinlichkeit mit Lebrikizumab den EASI-75 zu erreichen (RR [95%-KI] 3,36 [2,54; 4,44];  $p < 0,01$ ). Bestätigt wird dieses Ergebnis durch die Auswertung des EASI-90, den 33,16 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 8,36 % im Placebo-Arm erreichen (RR von 3,91 [95%-KI: 2,62; 5,84];  $p < 0,01$ ). Sowohl für den EASI-75 als auch für den EASI-90 ergibt sich somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Lebrikizumab.

In der Studie ADhere erreichen zu Woche 16 66,90 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 39,39 % der Patienten mit Placebo + TCS einen EASI-75. Das entspricht einem relativen Risiko von 1,70 [95%-KI: 1,23; 2,34];  $p < 0,01$ . Ein ähnliches Bild eines statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiedes ergibt sich beim EASI-90, den 39,31 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 19,70 % im Placebo + TCS-Arm erreichen (RR von 1,996 [95%-KI: 1,18; 3,38];  $p < 0,01$ ).

Die Ergebnisse der LTE-Studie ADjoin bestätigen über 104 Wochen die langanhaltende Wirksamkeit von Lebrikizumab gemessen am EASI-75 und EASI-90. Zu Woche 104 haben 96,3 % der Patienten im Lebrikizumab Q4W-Arm der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie und 96,0% der Patienten aus ADhere, die zu Woche 16 EASI-75 Responder waren einen EASI-75 erreicht. Ein EASI-90 wurde im Q4W-Arm von 82,5 % der Patienten aus ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie 72,0 % der Patienten, die zu Woche 16 EASI-75 Responder waren, aus ADhere erreicht.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

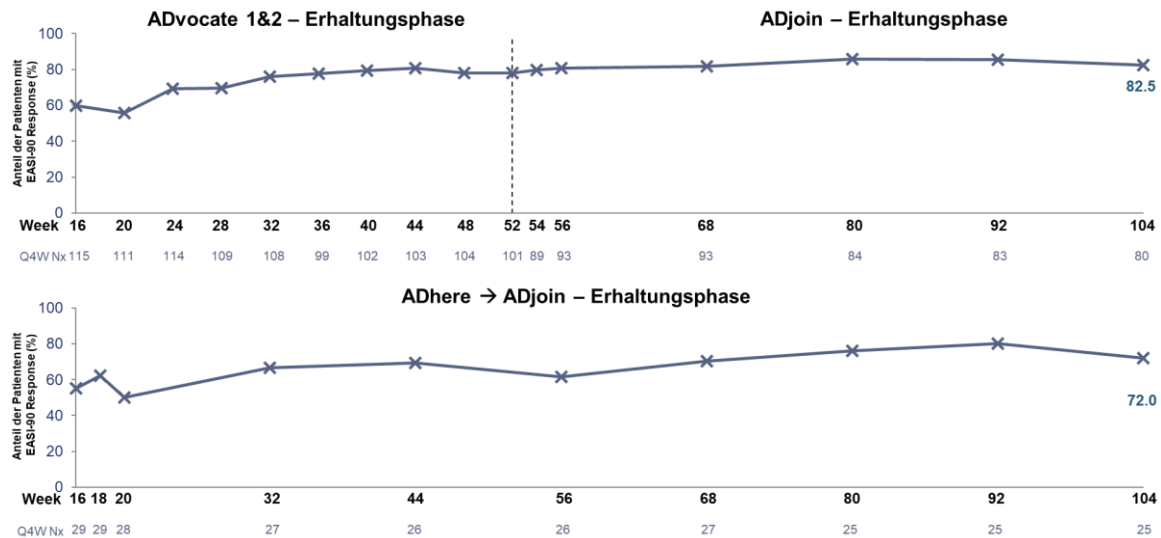


Abbildung 1-2: EASI-75 und EASI-90 Analyse der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie, und der Studie ADhere in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (*as observed*)

### SCORAD

Der *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD-)Index ist ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung des Schweregrades der AD. Das Ausmaß von sechs AD-spezifischen Symptomen wird auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (schwerwiegend) bewertet. SCORAD erfasst außerdem subjektive Parameter (Schlaflosigkeit und Juckreiz) und die betroffene Körperoberfläche. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen, wobei ein höherer Wert einen höheren Schweregrad angibt. Beim SCORAD erreicht sowohl in der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 als auch in der Studie ADhere jeweils ein höherer Anteil der Patienten mit Lebrikizumab einen SCORAD-75 bzw. einen SCORAD-90 zu Woche 16 gegenüber dem Vergleichsarm. Dies entspricht einer Reduzierung des SCORAD um 75 % bzw. 90 %.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 21,63 % und im Vergleichsarm 3,48 % der Patienten einen SCORAD-75. Dadurch ergibt sich eine um 6,01-mal höhere Wahrscheinlichkeit einen SCORAD-75 mit Lebrikizumab zu erreichen [95%-KI: 3,20; 11,28];  $p < 0,01$ . Das Ergebnis ist konsistent beim SCORAD-90, den 8,16 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 0,35 % im Placebo-Arm erreichen (RR von 14,78 [95%-KI: 2,92; 74,88];  $p < 0,01$ ). Für den SCORAD-75 und SCORAD-90 ergibt sich somit jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Lebrikizumab.

In der Studie ADhere erreichen zu Woche 16 25,52 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 9,09 % der Patienten mit Placebo + TCS einen SCORAD-75. Das entspricht einem relativen Risiko von 2,81 [95%-KI: 1,25; 6,32];  $p < 0,01$ . Beim SCORAD-90, den 8,28 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 6,06 % im Placebo + TCS-Arm erreichen beträgt das RR 1,37 [95%-KI: 0,46; 4,08];  $p = 0,7804$ . Es liegt ein numerischer Vorteil für

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebrikizumab + TCS bei SCORAD-90 vor. Für den SCORAD-75 ist das Ergebnis zugunsten von Lebrikizumab + TCS statistisch signifikant.

**Pruritus-NRS**

Mittels höchstem *Pruritus-Numerical Rating Scale* (NRS) Wert der letzten 24 Stunden geben die Patienten selbst die Stärke ihres schwersten Pruritus auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schwerster vorstellbarer Juckreiz) an, und zwar in Bezug auf die vergangenen 24 Stunden. Sowohl in der Meta-Analyse der Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 als auch in der Studie ADhere erreicht ein höherer Anteil der Patienten unter Lebrikizumab eine Pruritus-NRS Verbesserung von mindestens 4 Punkten zu Woche 16 gegenüber Baseline gegenüber dem Vergleichsarm. Dies trifft sowohl bei Patienten zu, die mindestens einen Pruritus-NRS von 4 zu Baseline hatten, als auch bei Patienten mit einem Pruritus-NRS von mindestens 5 zu Baseline.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 40,31 % und im Vergleichsarm 10,61 % der Patienten mit einem Pruritus-NRS von mindestens 4 zu Baseline eine Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte. Dadurch ergibt sich ein relatives Risiko von 3,79 [95%-KI: 2,63; 5,46] und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab ( $p < 0,01$ ). Ein ähnliches Bild ergibt sich beim Anteil der Patienten mit einem Pruritus-NRS von mindestens 5 zu Baseline, die eine Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline erreicht haben. Dies konnten 42,68 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 11,02 % im Vergleichsarm erreichen (RR von 3,86 [95%-KI: 2,67; 5,59];  $p < 0,01$ ).

Die Ergebnisse der Studie ADhere bestätigen diesen signifikanten Vorteil zugunsten von Lebrikizumab + TCS gegenüber Placebo + TCS.

Die Ergebnisse der LTE-Studie ADjoin bestätigen über 104 Wochen die langanhaltende Wirksamkeit von Lebrikizumab gemessen an der Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte. Zu Woche 104 haben 89,7 % der Patienten im Lebrikizumab Q4W-Arm der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie, die zu Woche 16 eine Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte erreicht hatten, eine Pruritus-NRS Verbesserung um mindestens 4 Punkte aufrechterhalten. Das Ansprechen war über diesen Zeitraum stabil.

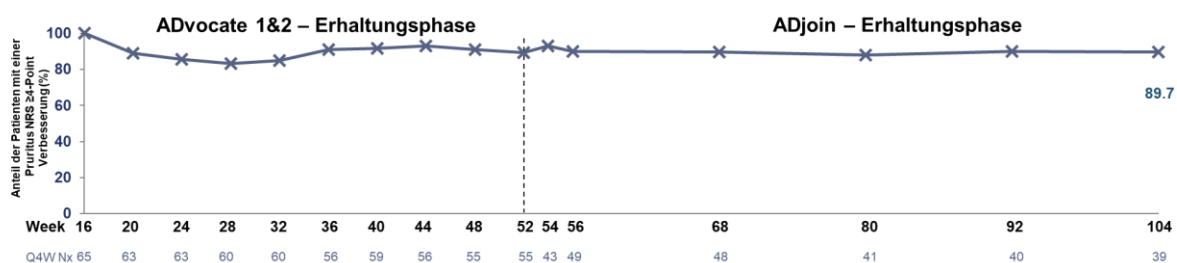


Abbildung 1-3: Analyse der Verbesserung des Pruritus-NRS um mindestens 4 Punkte der Responder zu Woche 16 der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie in der Q4W Erhaltungsphase bis Woche 104 (*as observed*)

### **POEM**

Mittels dem speziell für Patienten mit atopischem Ekzem entwickelten *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) gibt der Patient selbst die Häufigkeit seiner Symptome in Bezug auf die vergangene Woche an. Der POEM umfasst 7 Fragen zu den Symptomen Pruritus, Hauttrockenheit, Blutungen und Nässen der Haut, Schuppung der Haut, und Schlafstörungen, deren Häufigkeit jeweils auf einer Skala von 0 (an keinem Tag) bis 4 (an jedem Tag) bewertet werden.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 10,64 % und im Vergleichsarm 2,44 % der Patienten einen POEM von 0–2 zu Woche 16. Dadurch ergibt sich eine 3,98-fach höhere Wahrscheinlichkeit für den Lebrikizumab-Arm diesen Endpunkt zu erreichen [95 % KI: 1,83; 8,64]. Dieser Unterschied zugunsten von Lebrikizumab ist statistisch signifikant und klinisch relevant ( $p < 0,01$ ). Ein ähnliches Bild ergibt sich beim Anteil der Patienten, die eine POEM-Verbesserung um mindestens 5 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline erreichen. Dies ist bei 53,90 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 20,21 % im Vergleichsarm der Fall (RR von 2,66 [95%-KI: 2,09; 3,39];  $p < 0,01$ ).

In der Studie ADhere erreichen zu Woche 16 11,03 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 7,58 % der Patienten mit Placebo + TCS einen POEM von 0–2. Das entspricht einem relativen Risiko von 1,46 [95%-KI: 0,56; 3,81];  $p = 0,6205$ . Der Vorteil ist nicht statistisch signifikant. Ein signifikanter Vorteil ergibt sich hingegen beim Anteil der Patienten mit einer POEM-Verbesserung um mindestens 5 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline, die 52,41 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 36,36 % im Placebo + TCS-Arm erreichen (RR von 1,44 [95%-KI: 1,01; 2,06];  $p = 0,0374$ ).

### **Sleep-Loss-Score**

Aufgrund der Symptomatik, und zwar insbesondere des Pruritus, leiden viele Patienten mit AD an Schlafstörungen. Schlafstörungen wurden mit Hilfe des *Sleep-Loss-Scores* erhoben. Die Patienten bewerteten selbst ihre Schlafstörungen in Bezug auf die vergangene Nacht auf einer 5-stufigen Likert-Skala (*Sleep-Loss-Score*) von 0 (keine Schlafstörung) bis 4 (kann überhaupt nicht schlafen).

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 32,87 % und im Vergleichsarm 5,32 % der Patienten mit einem *Sleep-Loss-Score* von mindestens 2 zu Baseline eine Verbesserung des *Sleep-Loss-Scores* um mindestens 2 Punkte zu Woche 16. Dadurch ergibt sich ein signifikantes und klinisch relevantes relatives Risiko von 5,79 ([95%-KI: 3,10; 10,81];  $p < 0,01$ ) für diesen Endpunkt.

Auch in der Studie ADhere ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Lebrikizumab. So erreichen zu Woche 16 30,68 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 11,76 % der Patienten mit Placebo + TCS eine Verbesserung des *Sleep-Loss-Scores* um mindestens 2 Punkte gegenüber Baseline. Das entspricht einem relativen Risiko von 2,61 [95 % KI: 0,99; 6,90];  $p = 0,0371$ .

### ***EQ-5D-VAS***

Der *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D-5L) ist ein anerkanntes, patientenberichtetes, generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Der EQ-5D-5L besteht u. A. aus einer visuellen Analogskala (VAS), die hier betrachtet wird.

Anhand der EQ-5D-VAS berichten die Patienten selbst ihren Gesundheitszustand. Die Skala reicht von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand).

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichen im Behandlungsarm 28,19 % und im Vergleichsarm 10,80 % der Patienten eine Verbesserung des EQ-5D-VAS um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline. Dadurch ergibt sich ein relatives Risiko von 2,61 ([95%-KI: 1,82; 3,73];  $p = < 0,01$ ) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab.

In der Studie ADhere erreichen zu Woche 16 26,90 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 19,70 % der Patienten mit Placebo + TCS eine Verbesserung des EQ-5D-VAS um mindestens 15 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline. Das entspricht einem relativen Risiko von 1,37 [95%-KI: 0,78; 2,38];  $p = 0,3036$ . Der Vorteil ist somit statistisch nicht signifikant.

### ***Fazit zur Morbidität***

Mit Fokus auf den medizinischen Nutzen von Lebrikizumab zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie der Studie ADhere eine deutliche Verbesserung der Morbidität bezogen auf die Linderung der Hautsymptome, der Reduzierung des Pruritus und die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Alle Instrumente zeigten für den Vergleich der Lebrikizumab Monotherapie gegenüber Placebo einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Lebrikizumab. Lebrikizumab + TCS zeigte gegenüber Placebo + TCS über alle Endpunkte hinweg ebenfalls einen Vorteil, der mit wenigen Ausnahmen statistisch signifikant und klinisch relevant war. Die Ergebnisse der Studie ADjoin zeigen, dass die signifikanten Verbesserungen mit der Lebrikizumab Q4W-Dosierung über einen langen Zeitraum gehalten werden können.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***DLQI / CDLQI***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des DLQI (Patienten ab 17 Jahren) und des CDLQI (Patienten  $\leq 16$  Jahre) erhoben.

Beim DLQI erreicht in der Meta-Analyse und in ADhere ein höherer Anteil der Patienten unter Lebrikizumab bzw. Lebrikizumab + TCS einen DLQI von 0 oder 1 bzw. eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo bzw. Placebo + TCS.

In der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 erreichten im Behandlungsarm 19,68 % und im Vergleichsarm 5,57 % der Patienten einen DLQI von 0 oder 1. Dadurch ergibt sich ein



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

relatives Risiko von 3,23 ([95%-KI: 1,95; 5,37];  $p < 0,01$ ), was einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Lebrikizumab entspricht. Ein ähnliches Bild ergibt sich beim Anteil der Patienten, die eine DLQI-Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline erreichen. 66,97 % der Patienten im Lebrikizumab-Arm und 29,28 % im Placebo-Arm erreichen diesen Endpunkt (RR von 2,28 [95 % KI: 1,84; 2,83];  $p < 0,01$ ).

In der ADhere Studie erreichen zu Woche 16 21,38 % der Patienten mit Lebrikizumab + TCS gegenüber 7,58 % der Patienten mit Placebo + TCS einen DLQI von 0 oder 1. Das entspricht einem relativen Risiko von 2,82 ([95%-KI: 1,15; 6,93];  $p = 0,0168$ ) und bestätigt somit den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Lebrikizumab. Ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil ergibt sich auch beim Anteil der Patienten mit einer DLQI-Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 16 gegenüber Baseline, die 75,96 % der Patienten im Lebrikizumab + TCS-Arm und 51,06 % im Placebo + TCS-Arm erreichen (RR von 1,49 [95 % KI: 1,10; 2,01];  $p < 0,01$ ).

Die Analyse des CDLQI ergibt jeweils numerische Vorteile zugunsten von Lebrikizumab. Durch die relativ kleine Patientenzahl sind diese Ergebnisse jedoch nicht für alle Analysen statistisch signifikant.

***Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

In Bezug auf den medizinischen Nutzen zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie in der Studie ADhere eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patienten ab 17 Jahren, die den DLQI ausfüllten. Für die jüngeren Patienten von 12 bis 16 Jahren, bei denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CDLQI ermittelt wurde, ließ sich ein numerischer Vorteil ableiten.

**Sicherheit**

Die Ergebnisse der Studien, die in diesem Dossier dargestellt werden, bestätigen das mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil einer Behandlung mit Lebrikizumab oder Lebrikizumab + TCS und dessen gute Verträglichkeit.

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, mit mindestens einem SUE, und der Studienabbrecher nach einem UE unterscheiden sich nicht signifikant.

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigt eine numerische Verringerung des Risikos durch die Behandlung mit Lebrikizumab bei den Herpes- oder Zoster Infektionen in der Meta-Analyse (RR 0,88 [95%-KI 0,80; 0,97];  $p = 0,3367$ ) und eine numerische Erhöhung bei ADhere (RR 2,45 [95%-KI 0,29; 20,61];  $p = 0,67$ ). Bei parasitären Infektionen oder Infektionen aufgrund von intrazellulären Pathogenen gibt es ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse des Clusters Konjunktivitis treten häufiger bei Patienten auf, die die Lebrikizumab-Behandlung erhielten (10,48 % vs. 3,50 % in der ADvocate Meta-Analyse mit einem RR von 1,32 [95%-KI 1,19; 1,48];  $p < 0,01$ ), oder die

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Lebrikizumab + TCS-Behandlung erhielten (7,84 % vs. 0 % in der ADhere Studie mit einem RR von 12,30 [95-%-KI 0,738; 204,91];  $p < 0,01$ ). Hier liegt ein Unterschied sowohl für die Behandlung mit Lebrikizumab als auch Lebrikizumab + TCS gegenüber den Vergleichsarmen vor. Hervorzuheben ist jedoch, dass keine Konjunktivitisfälle als „schwer“ eingestuft wurden.

Die *long-term-extension* Studie ADjoin bestätigt das gute Sicherheitsprofil von Lebrikizumab. Nur 2 Patienten des Q4W-Arms (1,6 %) brachen die Behandlung aufgrund von UEs zwischen Woche 52 und Woche 104 (ADvocate 1 und ADvocate 2) bzw. zwischen Woche 16 und Woche 104 (ADhere) ab. 6 Patienten (4,7 %) des Q4W-Arms hatten in diesem Zeitraum ein schweres und 5 Patienten (3,9 %) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Insgesamt war das Sicherheitsprofil konsistent mit den vorhergegangenen ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere Studien.

**Fazit zur Sicherheit**

Auf Basis der Meta-Analyse der ADvocate 1 und ADvocate 2 Studie, sowie der ADhere Studie zeigt sich, dass das Sicherheitsprofil von Lebrikizumab und Lebrikizumab + TCS mit dem von Placebo bzw. Placebo + TCS vergleichbar ist. Mit Ausnahme von Konjunktivitis gab es kein PT, welches signifikant häufiger im Lebrikizumab Behandlungsarm auftrat. Die Ereignisse des PTs Konjunktivitis waren nicht als „schwer“ eingestuft. Auch langfristig bleibt das Sicherheitsprofil in der *long-term-extension* Studie ADjoin gut.

**Gesamtfazit zum medizinischen Nutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Der medizinische Nutzen von Lebrikizumab zeigt sich über alle untersuchten Endpunkte hinweg im vorliegenden Dossier dargestellten Meta-Analyse von ADvocate 1 und ADvocate 2 sowie ADhere. So zeigte sich eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Morbidität der Patienten gemessen an der Verbesserung der Hautsymptome, des Pruritus, der betroffenen Körperoberfläche, der Schlafstörungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Lebrikizumab zeichnet sich zudem durch ein gutes Sicherheitsprofil über einen langen Zeitraum aus.

Die Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil bleiben auch über die Erhaltungsphase in ADvocate 1 und ADvocate 2 bis Woche 52 stabil. In der *long-term-extension* Studie ADjoin konnte zudem eine gute Wirksamkeit anhand der Endpunkte IGA 0/1, EASI-75 und EASI-90 bis Woche 104 für die Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere nachgewiesen werden.

Gegenüber der zVT Dupilumab liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wurde nicht vorgenommen, da die methodischen Unterschiede keinen validen Vergleich erlauben würden. Ein formaler Zusatznutzen kann daher nicht belegt werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Gegenüber der zVT Dupilumab liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wurde nicht vorgenommen, da die methodischen Unterschiede keinen validen Vergleich erlauben würden. Ein formaler Zusatznutzen kann daher nicht belegt werden.

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

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

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

Die atopische Dermatitis (AD; Synonyme: Neurodermitis, atopisches Ekzem) ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende, nicht übertragbare, entzündliche Hauterkrankung. Prägende Symptome sind starker Pruritus und eine gestörte Hautbarriere. Die AD zählt zu den häufigsten nicht übertragbaren Hauterkrankungen. Die Folgen der gestörten Hautbarriere sind die erhöhte Permeabilität für Pathogene, eine erhöhte Verletzlichkeit der Haut und eine Neigung zu Ekzemen. Bei chronischer AD führt dies zum bekannten klinischen Bild mit infiltrierten Erythemen, erosiv aufgekratzten Läsionen, pruriginöse Papeln und Knoten, sowie Lichenifikation und einen chronischen Pruritus, der mit einer verminderten Lebensqualität von Patienten mit AD einhergeht. Die Haut ist typischerweise stark ausgetrocknet (Xerosis cutis), kann aber in entzündlichen Phasen auch nässen.

Lebrikizumab ist indiziert für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Kandidaten für eine systemische Behandlung sind gemäß der deutschen Checkliste zur Indikationsstellung Patienten mit einem relevanten objektiver Schweregrad der AD, wie z. B. ein SCORAD über 40 oder ein EASI-Score über 15. Zudem muss eine relevante subjektive Belastung vorliegen (z. B. ein CDLQI / DLQI > 10). Außerdem muss der Patient kein hinreichendes Therapieansprechen auf leitliniengerechte Lokalthherapie oder keine Aussicht auf Erfolg mit lokalen Maßnahmen alleine gezeigt haben oder eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten haben.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AD ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die durch vielfältige Hautveränderungen und starken Pruritus die Lebensqualität und das Wohlbefinden der Patienten erheblich beeinträchtigt. Neben den körperlichen Symptomen leiden Patienten mit AD häufiger an psychiatrischen Begleiterkrankungen, wie depressiven Symptomen und Angststörungen. Dies kann zu weiteren Beeinträchtigungen im täglichen Arbeits- und Privatleben der Patienten führen. Körperliche Symptome, allen voran der Pruritus, mindern die Schlafqualität und reduzieren somit auch die Arbeitsfähigkeit, was zu Fehlzeiten führen kann. Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD waren die Fehlzeiten zudem signifikant höher als für Patienten mit leichter AD. Diese Auswirkungen können über einen langen Zeitraum hinweg kumulieren.

Weiterhin ist AD mit einem erhöhten Risiko für andere atopische Erkrankungen assoziiert. Aufgrund der hohen Prävalenz beeinträchtigt die AD viele Patienten und stellt dabei für jeden einzelnen Patienten eine erhebliche und langfristige Belastung dar. Trotz einer Vielzahl verfügbarer Therapieoptionen im Sinne des beschriebenen Stufenschemas fehlen nach wie vor neue, wirksame und gut verträgliche zielgerichtete Therapieoptionen.

Lebrikizumab ist eine wirksame und gut verträgliche zielgerichtete Therapie zur Erweiterung des Therapiespektrums bei AD und ist sowohl für Jugendliche als auch für Erwachsene zugelassen.

Lebrikizumab hat in der Monotherapie und in Kombination mit TCS einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (bzw. Placebo + TCS) in Bezug auf die klinischen Zeichen der AD, gemessen u. a. mittels EASI, wie auch in Bezug auf den Pruritus, dem zentralen Symptom der AD. Gleiches gilt auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels DLQI). Das klinische Ansprechen auf Lebrikizumab war über 52 Wochen stabil. Darüber hinaus zeigen Daten bis Woche 104 ein stabiles Ansprechen in Bezug auf IGA, EASI-75 und Pruritus NRS bei gleichbleibendem gutem Sicherheitsprofil.

Lebrikizumab erweitert das Spektrum um eine selektive Therapie mit gutem Ansprechen, stabilem Response-Erhalt, gutem Sicherheitsprofil und muss dabei in der Erhaltungsphase nur einmal alle 4 Wochen angewendet werden.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	57.300–62.600

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Zusatznutzen gegenüber Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) nicht belegt.	57.300–62.600

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	12.962,26 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und /oder TCI)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	15.675,66 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Stand der Lauer-Taxe: 15.11.2023. Die Aktualisierung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt in der finalen Version des Dossiers.</p>				



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Aus der Fachinformation für *Lebrikizumab* ergeben sich folgende relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Ebglyss<sup>®</sup> wird angewendet für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

### Dosierung und Art der Anwendung

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

Die empfohlene Lebrikizumab-Dosis ist 500 mg (zwei 250-mg-Injektionen) jeweils in Woche 0 und Woche 2, gefolgt von 250 mg, die alle zwei Wochen bis Woche 16 subkutan verabreicht werden.

Bei Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung kein klinisches Ansprechen gezeigt haben, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen kann sich der Zustand durch eine fortgesetzte Behandlung alle zwei Wochen bis zu Woche 24 weiter verbessern.

Sobald ein klinisches Ansprechen erreicht ist, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Lebrikizumab 250 mg alle vier Wochen.

Lebrikizumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide (TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) können angewendet werden, sollten aber nur auf die Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und Genitalbereich beschränkt bleiben.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion***

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Körpergewicht***

Eine körperlsgewichtsbezogene Dosisanpassung ist nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 in der Fachinformation).

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lebrikizumab bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis < 12 Jahren oder Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Gewicht von weniger als 40 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung*****Subkutane Anwendung.***

Lebrikizumab wird als subkutane Injektion in den Oberschenkel oder Bauch verabreicht außerhalb eines 5 cm großen Bereiches um den Bauchnabel. Wenn eine andere Person die Injektion verabreicht, kann die Injektion auch in den Oberarm erfolgen.

Für die anfängliche 500-mg-Dosis werden zwei 250-mg-Injektionen nacheinander an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht.

Es wird empfohlen, die Injektionsstelle bei jeder Injektion zu wechseln. Lebrikizumab sollte nicht in Hautbereiche injiziert werden, die berührungsempfindlich oder geschädigt sind bzw. blaue Flecken oder Narben aufweisen.

Ein Patient kann sich Lebrikizumab selbst injizieren oder die Pflegeperson des Patienten kann Lebrikizumab verabreichen, wenn der behandelnde Arzt dies für angemessen hält. Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Verabreichung von Lebrikizumab entsprechend zu unterweisen. Ausführliche Anweisungen zur Verabreichung sind am Ende der Gebrauchsinformation angegeben.

Gemäß Risikomanagement-Plan sind keine zusätzlichen, zu den in der Fachinformation bereits genannten Risikominimierungsmaßnahmen notwendig.

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