

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lebrikizumab (Ebglyss®)

Almirall Hermal GmbH

Modul 3 A

*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*

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

Stand: 01.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	70
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	70
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	71
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht der publizierten Prävalenzen der AD für Jugendliche und Erwachsene in Deutschland	29
Tabelle 3-2: 5-Jahres-Prognose der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der AD bei jugendlichen und erwachsenen Patienten in der GKV	34
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	36
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	51
Tabelle 3-9: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	57
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	58
Tabelle 3-14: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR	69
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Die zellulären Quellen und Effekte von IL-13 in der Pathogenese der AD. Grafik modifiziert nach [12]	12
Abbildung 3-2: Stufenschema der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit AD [3].	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSA	Körperoberfläche / <i>Body Surface Area</i>
CDLQI	<i>Children Dermatology Life Quality Index</i>
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
Ig	Immunglobulin
IGA	<i>Investigator Global Assessment</i>
IgG4	Immunglobulin G4
IL	Interleukin
IL-13R α	IL-13-Rezeptor-alpha
IL-4R α	IL-4-Rezeptor-alpha
ILC	Innate-lympoide-Zelle
ILC2	Typ-2-innate-lympoide-Zelle
IU	International Unit
JAK	Januskinase
JAKi	Januskinase Inhibitoren
KI	Konfidenzintervall
LTE	<i>Long-Term-Extension</i>

Abkürzung	Bedeutung
PGA	<i>Patient Global Assessment</i>
POEM	<i>Patient Oriented Eczema Measure</i>
PO-SCORAD	patientenorientierter SCORAD
PZN	Pharmazentralnummer
Q2W	zweiwöchentlich
Q4W	vierwöchentlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SCS	Systemische Kortikosteroide
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT6	<i>Signal transducer and activator of transcription 6</i>
TARC	<i>thymus and activation-regulated chemokine</i>
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Glukokortikosteroide
Th2	Typ-2-T-Helferzelle
UV	Ultraviolett(-Strahlung)
VAS	visuelle Analogskala
VTE	venöse Thromboembolien
WHO	<i>World Health Organization</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.

Lebrikizumab (Ebglyss®) ist zugelassen für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

[1]. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) [2]:

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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) [2].

Als zVT für Lebrikizumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen¹, bestimmte der G-BA:

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

Almirall folgt der zVT des G-BA.

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.

¹ Wortlaut des zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs geplanten Anwendungsgebietes: „Ebglyss wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“. Die Almirall Hermal GmbH geht davon aus, dass die vom G-BA festgelegte zVT ebenso für den zugelassenen Wortlaut des Anwendungsgebietes gilt.

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.

Das Anwendungsgebiet von Lebrikizumab wurde der Fachinformation entnommen [1]. Informationen zur zVT wurden aus der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch 2023-B-139 zitiert [2].

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. Almirall S.A. (2023): Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Ebglyss 250 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 23.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift zum Beratungsgespräch 2023-B-139 - vertraulich.

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

Die atopische Dermatitis (AD; Synonyme: Neurodermitis, atopisches Ekzem) ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende, nicht übertragbare, entzündliche Hauterkrankung. Prägende Symptome sind starker Pruritus und trockene Haut [1]. Die AD zählt zu den häufigsten nicht übertragbaren Hauterkrankungen und betrifft in Deutschland zwischen 4–9 % der Jugendlichen sowie 1–4 % der Erwachsenen (siehe Abschnitt 3.2.3). Aufgrund der Symptomatik leiden viele Patienten² an Schlafstörungen und einer verminderten Lebensqualität [2, 3].

Da die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren umfasst, liegt der Fokus der folgenden Abschnitte auf der Beschreibung der AD in dieser Altersgruppe.

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathophysiologie der AD ist durch ein komplexes Zusammenspiel endogener und exogener Faktoren geprägt. Maßgeblich beteiligt sind eine übersteigerte Typ-2-Immunreaktion, genetische Ursachen, wie z. B. Mutationen im *FLG*-Gen, eine geschädigte Hautbarrierefunktion und Umwelteinflüsse [2, 3].

Typ-2-Inflammation

Unter physiologischen Bedingungen vermittelt die Typ-2-Immunreaktion die Abwehr pathogener Infektionen [4]. Eine pathologisch übersteigerte Typ-2-Immunreaktion kann Treiber chronisch-entzündlicher Erkrankungen wie der AD sein [5]. Eine wichtige Rolle bei der Typ-2-Inflammation spielen Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen), die für die Produktion verschiedener Zytokine verantwortlich sind.

² Personenbezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf weibliche, männliche und diverse Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

Rolle von IL-13 in der Pathogenese der AD

Ein Schlüsselzytokin in der Pathogenese der AD ist Interleukin-13 (IL-13). IL-13 wird außer in Th2-Zellen, auch von weiteren Immunzellen produziert, wie z. B. basophilen und eosinophilen Granulozyten, Mastzellen und *Type 2 Innate Lymphoid Cells* (ILC-2) (Abbildung 3-1) [6, 7].

In der Haut von Patienten mit AD wird IL-13 überexprimiert, und zwar sowohl in läsionaler als auch in nicht-läsionaler Haut [8]. Das Ausmaß der IL-13-Überexpression hängt dabei von der Chronizität und dem Schweregrad der AD ab. Die Konzentration anderer Typ-2-Zytokine wie IL-4 ist dagegen in der Haut von Patienten mit AD quasi unverändert [8-11].

In dem für AD relevanten *Signal Transducer And Activator Of Transcription 6* (STAT6)-Signalweg bindet IL-13 an IL-13R α 1 und IL-4 an IL-4R α . Der IL-4/IL-4R α -Komplex dimerisiert daraufhin mit einer γ c-Kette (Typ-I Rezeptor) oder mit dem IL-13/IL-13R α 1 Komplex (Typ-II Rezeptor). Nach Bindung von IL-13 dimerisiert der IL-13/IL-13R α Komplex mit IL-4R α . Die anschließend aktivierten Januskinasen 1 (JAK1) und JAK3 (beim Typ-I-Rezeptor) bzw. JAK1 und Tyrosinkinase 2 (beim Typ-II Rezeptor) phosphorylieren STAT6, wodurch wiederum die Expression von Entzündungsmediatoren gesteigert wird [12].

IL-13R α 2 verfügt über keine intrazelluläre Domäne für die Signaltransduktion [13]. Derzeit ist bekannt, dass der Rezeptor eine Rolle bei der endogenen Regulation von IL-13 spielt [6, 13]. So bindet IL-13R α 2 freies IL-13, das anschließend in die Zelle aufgenommen und in den Lysosomen abgebaut wird. IL-13R α 2 könnte somit dazu beitragen, den IL-13 Spiegel zu senken [14]. Die Rolle des IL-13R α 2 bei AD ist jedoch noch nicht vollständig geklärt, weitere Funktionen des Rezeptors sind möglich.

Bei AD stimuliert IL-13 mittels Bindung an IL-13R α 1 und Bildung des Typ-II-Rezeptors u. a. die Ausschüttung weiterer Zytokine aus Keratinozyten, wie z. B. TSLP, IL-33 und IL-25, die wiederum die Entzündungsreaktion verstärken. So entwickelt sich bei AD ein sich selbst verstärkender Entzündungsprozess, der weiteres IL-13 freisetzt [5, 12]. Die hohen Zytokin-Konzentrationen, insbesondere von IL-13, treiben die Pathogenese der AD weiter an (siehe Abbildung 3-1).

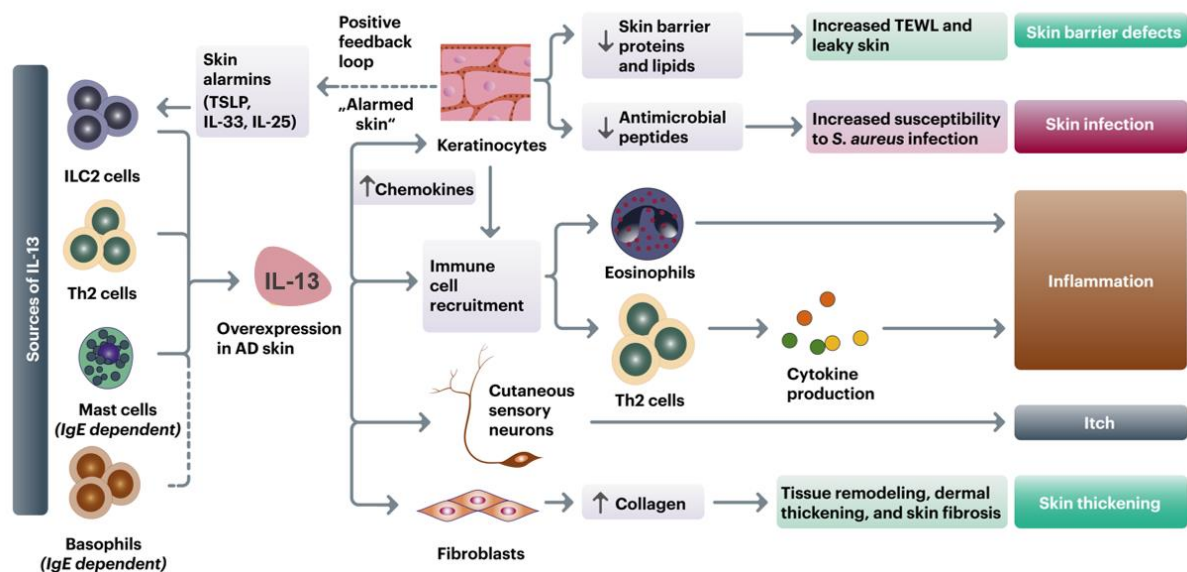


Abbildung 3-1: Die zellulären Quellen und Effekte von IL-13 in der Pathogenese der AD. Grafik modifiziert nach [12]

Das durch IL-13 und IL-4 aktivierte STAT6 reduziert die Expression von Strukturproteinen, wie z. B. Filaggrin (FLG), Loricrin, und Involucrin und moduliert die Lipidzusammensetzung der Haut, d. h. die Anteile von Ceramid, freien Fettsäuren und Cholesterin, die für die physiologische Barrierefunktion wichtig sind [8, 12, 15]. Dadurch fördert STAT6 die für AD typische Dysfunktion der Hautbarriere. Außerdem reduziert IL-13 die Expression der Metalloproteinase-9 (MMP-9). MMP-9 vermittelt den Gewebeumbau und die Migration von Zellen durch den Abbau von Kollagen in der Basalmembran. Zudem wird durch IL-13 die Expression von MMP-13 in dermalen Fibroblasten herunterreguliert, wodurch der Abbau von Kollagen verlangsamt wird. Die Folge sind Fibrosen, die sich in typischen Hautverdickungen mit hervorstehenden Hautfalten (Lichenifikation) manifestieren [8, 12]. Weiterhin stimuliert IL-13 Pruritus-assoziierte Neurone, was zu dem für AD typischen chronischen Pruritus beiträgt. Das Gehirn verarbeitet das Pruritussignal und löst die motorische Antwort in Form von Kratzen aus [12, 16]. IL-13 hemmt zudem die Synthese von antimikrobiellen Peptiden, was die Anfälligkeit für Infektionen fördert [12, 17, 18].

Zusammenfassend wird die Typ-2-Immunreaktion und damit auch die bei AD übersteigerte Typ-2-Entzündung primär von Th2-Zellen vermittelt. Insbesondere das von Th2-Zellen freigesetzte und in der Haut von Patienten mit AD überexprimierte IL-13 ist ein Schlüsselytokin in der Pathogenese der AD. Auf zellulärer Ebene ist IL-13 direkt an den Manifestationen der AD, wie der chronischen Entzündung, der gestörten Hautbarriere, dem Gewebeumbau mit einer Verdickung der Haut und dem Pruritus beteiligt.

Genetische Faktoren

Die anfängliche Hypothese einer genetischen Ursache der AD entstand mit der Beobachtung einer höheren Inzidenz von AD in Familien mit Atopie. Bei Eltern, die an Asthma, allergischer Rhinitis oder Nahrungsmittelallergien leiden, ist das Risiko, dass ihre Kinder an AD erkranken, etwa 1,5-mal so hoch, wie in der Normalbevölkerung. Wenn ein Elternteil an AD erkrankt ist, steigt das Risiko, dass ein Kind an AD erkrankt, auf das Dreifache; sind beide Eltern an AD erkrankt sogar auf das Fünffache [16].

Derzeit sind viele Klassen an mutierten Genen bekannt, die atopischen Erkrankungen zugeordnet werden. Eines der wichtigsten Gene im Kontext der AD ist das Gen, das für Filaggrin kodiert (*FLG*). So sind Mutationen im *FLG*-Gen, die dazu führen, dass kein funktionsfähiges FLG-Protein mehr exprimiert wird, der stärkste bekannte genetische Risikofaktor für AD. FLG ist ein Protein der verhornenden Epithelzellen der Epidermis. Studien haben bestätigt, dass *FLG*-Mutationen ein Risikofaktor für AD sind und mit einem früh einsetzenden und schweren Phänotyp zusammenhängen. So liegen *FLG*-Mutationen bei bis zu 40 % der Patienten mit schwerer AD vor [16].

Die Verringerung der *FLG*-Expression ist auch in der Haut von Personen mit AD ausgeprägt, die keine nachweisbaren *FLG*-Mutationen haben [19]. So wird, wie bereits beschrieben, unter dem Einfluss von IL-13 zusätzlich die Expression von Proteinen der Hautbarriere, und zwar einschließlich FLG, in Keratinozyten verringert [8, 12].

Zusammenfassend tragen genetische Faktoren – allen voran *FLG*-Mutationen – zur Pathogenese der AD bei. Die Mutationen sorgen dafür, dass z. B. Filaggrin und andere Epithelproteine fehlen, die für eine intakte Hautbarriere benötigt werden, was zum klinischen Bild der AD beiträgt. Zudem addieren sich teils die Effekte der *FLG*-Mutationen und der bei AD übersteigerten Typ-2-Inflammation.

Gestörte Hautbarrierefunktion

Die epidermale Hautbarriere erfüllt viele physiologisch bedeutsame Funktionen: Sie begrenzt den passiven Wasserverlust, schränkt das Eindringen von Pathogenen aus der Umwelt ein und verhindert mikrobielle Infektionen. Als Folge der bei AD gestörten Barrierefunktion der Haut ist für die betroffenen Hautareale der Schutz gegenüber Pathogenen deutlich beeinträchtigt. Eine Störung der Hautbarriere in Verbindung mit einer entzündlichen Mikroumgebung gilt zudem als Schlüssel für die Sensibilisierung gegenüber Umweltallergenen bei AD [20, 21].

Ursache für die gestörte Hautbarriere bei AD sind v. a. die bereits beschriebenen Zytokine der Typ-2-Immunreaktion und der Mangel an FLG. Zudem sorgt der Abbauprozess von FLG unter physiologischen Bedingungen für die Synthese eines *Natural Moisturizing Factor* (NMF), der die Hydratation der Hornschicht aufrechterhält und der bei Personen mit AD aufgrund des FLG-Mangels ebenfalls fehlt. Das Fehlen von NMF begünstigt außerdem, dass die Haut von Personen mit AD alkalischer ist, was die bakterielle Besiedlung der Haut fördert [22]. Zudem kann das Kratzen als Reaktion auf den IL-13-vermittelten Pruritus Entzündungen verursachen, weil Krankheitserreger einfacher in die verletzten Hautareale eindringen können.

Die AD manifestiert sich insbesondere in der äußersten Hautschicht, dem Stratum Corneum (SC). Das SC ist der wichtigste Bestandteil der epidermalen Permeabilitätsbarriere und somit von zentraler Bedeutung für den Schutz vor chemischen und mikrobiellen Einflüssen und dem Austrocknen [23]. FLG hat im SC eine strukturbildende Funktion. Die bereits erwähnten *FLG*-Mutationen bei AD führen zu Veränderungen bei der Differenzierung und dem Wachstum eines normalen SC und erhöhen den transepidermalen Wasserverlust [12, 19, 21].

Die Folgen der gestörten Hautbarriere sind somit 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, pruriginösen Papeln und Knoten, sowie Lichenifikation [3].

Zusammenfassend ist eine gestörte Hautbarriere ein zentraler Bestandteil der Pathogenese der AD. Patienten mit AD leiden unter den Lichenifikationen, sowie der geschwächten Barrierefunktion und reduziertem Schutz vor Pathogenen. Umwelteinflüsse können ein zusätzlicher Faktor sein, der sich auf die Barrierefunktion der Haut auswirkt.

Umwelteinflüsse

Bei der AD sind Provokationsfaktoren bekannt, die sich direkt oder indirekt negativ auf die Immundysfunktion und die Hautbarriere auswirken. Der Stellenwert von Provokationsfaktoren bei AD ist individuell unterschiedlich.

Häufige Provokationsfaktoren der AD sind [3]:

- Irritation der Haut u. a. durch bestimmte Textilien (z. B. Wolle), Schwitzen, falsche Hautreinigung, bestimmte berufliche Tätigkeiten (feuchtes Milieu, stark verschmutzende Tätigkeiten) und Tabakrauch
- IgE-vermittelte Allergien auf Hausstaubmilben, Tierepithelien, Pollen, Nahrungsmittel
- Mikrobielle Faktoren
- Klimatische Faktoren wie extreme Kälte und/oder Trockenheit, hohe Luftfeuchtigkeit
- Psychischer Stress bzw. emotionale Faktoren
- Hormonelle Faktoren (Schwangerschaft, Menstruation)

Darüber hinaus können Umweltfaktoren – wie z. B. eine erhöhte Exposition gegenüber Luft- oder Nahrungsmittelallergenen, Umweltverschmutzung, Infektionen, die Einnahme von Antibiotika, die Ernährung, Kosmetika oder starke Reinigungsmittel – eine Rolle spielen [16].

Fazit zur Ätiologie und Pathogenese der AD

Die Ätiologie und Pathogenese der AD gilt als multifaktoriell. Maßgeblich beteiligt sind eine übersteigerte Typ-2-Immunreaktion, eine gestörte Barrierefunktion der Haut sowie genetische Faktoren und Umwelteinflüsse. Für die Th2-vermittelte übersteigerte Immunreaktion ist

insbesondere das Schlüsselzytokin IL-13 essenziell. IL-13 trägt auf verschiedenen molekularen bzw. zellulären Wegen und mit Hilfe anderer Zytokine zur Störung der Hautbarrierefunktion und dem Gewebeumbau bei und fördert direkt den chronischen Pruritus. Letztendlich spielen im individuellen Krankheitsverlauf der AD auch Umweltfaktoren eine Rolle.

Klinisches Erscheinungsbild der AD

Das klinische Erscheinungsbild der AD ist geprägt durch Hautveränderungen und einen chronischen Pruritus, der mit einer verminderten Lebensqualität von Patienten mit AD einhergeht.

Hautveränderungen

Die zumeist mit starkem Pruritus einhergehenden Hautveränderungen der AD umfassen infiltrierte Erytheme, erosiv aufgekratzte Erytheme, Hautverdickungen sowie pruriginöse Papeln und Knoten. Die Haut ist typischerweise stark ausgetrocknet (Xerosis cutis), kann aber in stark entzündlichen Phasen auch nassen. Die Verteilung und die morphologischen Merkmale sind altersabhängig, während einige Phänotypen eine Prädisposition für bestimmte Körperstellen aufweisen [3, 24]. Bei Erwachsenen treten die Läsionen häufig im Gesicht und am Hals auf. Etwa 30 %, der Patienten entwickelt ein atopisches Handekzem, das die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen kann [25].

Pruritus

Chronischer Pruritus ist ein Leitsymptom der AD und trägt maßgeblich zur hohen Krankheitslast bei. Unzureichend kontrollierter Pruritus schränkt die tägliche Aktivität der Patienten ein, stört den Schlaf und beeinträchtigt somit die Lebensqualität. Emotionaler Stress, Alkoholkonsum und die bereits genannten Umweltfaktoren können den Pruritus weiter verstärken [16].

Der Pruritus nimmt i. d. R. nachts zu. Dies ist bedingt durch höhere Hauttemperaturen, erhöhten Wasserverlust der Haut, verringerte Kortikosteroid-Spiegel und einem enthemmten Kratz-Reflex [26]. Das wiederholte Kratzen sorgt dafür, dass sich der Pruritus bei AD verlängert und verstärkt (*Itch-Scratch-Cycle*) [26]. Zudem wird die epidermale Barriere weiter geschädigt.

Pruritus ist bei Patienten mit AD mit starken psychischen Belastungen bis hin zu Suizidgedanken assoziiert. Auch Schlafstörungen sind eine häufige Folge von Pruritus und treten bei etwa zwei Dritteln der Patienten auf. Patienten mit Schlafstörungen berichten von Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen, was zu Tagesmüdigkeit und damit verbundener verminderter Arbeitsproduktivität und Fehltagen führt. Weiterhin werden Schlafstörungen bei Erwachsenen mit AD mit einem schlechten allgemeinen Gesundheitszustand assoziiert [27].

Infektionen infolge des Ungleichgewichts des dermalen Mikrobioms

Das Ungleichgewicht des dermalen Mikrobioms aufgrund der übersteigerten Typ-2-Immunreaktion und die gestörte Hautbarriere schaffen ein proinflammatorisches Milieu [28]. Dieses Milieu kann bei einer Exposition gegenüber Pathogenen eine Infektion wahrscheinlicher machen [29]. Auch abseits der Haut werden Infektionen häufiger berichtet, da die zelluläre Immunität beeinträchtigt ist [30].

Laut S3-Leitlinie sind Infektionen häufige Komplikationen der AD. Hierzu gehören z. B. sekundäre bakterielle Infektionen (zumeist Staphylokokken). Ca. 90 % aller Patienten mit AD weisen eine Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* auf. Patienten mit AD haben zudem ein erhöhtes Risiko für einen Befall mit Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) [3, 27].

Neben bakteriellen Infektionen sind auch virale Infektionen (z. B. Eczema herpeticum, Dellwarzen, Eczema coxsackium sowie ausgeprägte Verrucae vulgares) und mykotische Infektionen wie Tinea (vor allem durch *Trichophyton rubrum* oder *Malassezia species*) und Candidosen mit AD assoziiert [3].

Komorbidität

Zu den Komorbiditäten der AD zählen andere atopische Erkrankungen, wie z. B. Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis und Nahrungsmittelallergien. Nahrungsmittelallergien können ein Provokationsfaktor der AD sein. Weitere Begleiterkrankungen sind psychosoziale Erkrankungen wie Depression und Angst [3]. Patienten mit AD haben außerdem ein höheres Risiko für Infektionskrankheiten und Herz-Kreislauf-Erkrankungen [31]. Letzteres ist gemäß deutscher Leitlinie nur aus amerikanischen und asiatischen Studien bekannt. Die AD ist im Europäischen Raum mit entzündlichen Darmerkrankungen und Autoimmunerkrankungen der Haut (Vitiligo, Alopecia areata) oder mit einer gleichzeitig bestehenden Verhornungsstörung (Ichthyosis vulgaris) assoziiert [3, 27].

Diagnose und Einteilung nach Schweregrad

Diagnose

Das vielfältige Erscheinungsbild der AD erfordert eine umfangreiche Differenzialdiagnose. Abzugrenzen ist die AD von erregerbedingten Hautkrankheiten wie Skabies oder Mykosen, anderen entzündlichen Hauterkrankungen wie Psoriasis sowie anderen Arten von Ekzemen (z. B. allergisches Kontaktekzem, irritativ-toxisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem). Grundsätzlich sind kutane Lymphome und seltene genetische Krankheiten der Haut (z.B. Netherton-Syndrom) als Differentialdiagnosen zu beachten.

Vor allem im Erwachsenenalter sind Kombinationen mit allergischen Kontaktekzemen und des irritativ-toxischen Ekzems verbreitet. Kontaktdermatitis ist die häufigste Form der Dermatitis und ist durch Erytheme und Ödeme gekennzeichnet. Sie kann gleichzeitig mit anderen entzündlichen Hauterkrankungen auftreten und die AD verschlimmern [27]. Das atopische Ekzem an Händen und Füßen muss von der Schuppenflechte an den Handflächen und Fußsohlen, sowie von der Tinea abgegrenzt werden [1, 27].

Derzeit gibt es keine verlässlichen Biomarker, die zur Routinediagnose und zur Differenzialdiagnose der AD verwendet werden könnten [27]. Zur allgemeinen Diagnostik gehört laut deutscher S3-Leitlinie die Erhebung der Anamnese, und zwar inkl. der atopischen Eigen-, Familien- und Berufsanamnese. Zudem wird die Untersuchung der gesamten Haut vorgenommen. Es wird zudem empfohlen, mögliche psychosomatische, ernährungsbedingte oder durch andere Umgebungsfaktoren bedingte Auslöser zu ermitteln [3].

Die Diagnose der AD erfolgt in der Regel klinisch und erfordert einen sorgfältigen Ausschluss anderer Hauterkrankungen mit ähnlicher Symptomatik. Histopathologische Untersuchungen und molekulare Diagnostik können bei schwierigen Differenzialdiagnosen notwendig sein. Sobald die AD diagnostiziert ist, hängt die Behandlung vom Schweregrad ab. Die Einteilung nach Schweregraden ist international unterschiedlich. In Deutschland bieten die Checklisten eine Orientierung auf Basis unterschiedlicher Schwellenwerte [32, 33].

Einteilung nach Schweregraden

SCORAD

Scores dienen dazu, die Ausdehnung und den Schweregrad der AD festzustellen und zu dokumentieren. Mit dem validierten *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD)-Index wird die Intensität der Hautveränderungen sowie deren Ausmaß anteilig an der gesamten Hautfläche gemessen. Daneben erfasst der SCORAD subjektive Parameter (Schlaflosigkeit und Juckreiz). Der SCORAD wird durch den Arzt (und von den Patienten bzgl. der Symptomatik) ausgefüllt. Die drei Komponenten betroffene Fläche, Intensität und subjektive Symptome gehen in unterschiedlicher Gewichtung in den Gesamtscore ein. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen, wobei ein höherer Wert einen höheren Schweregrad angibt. Der SCORAD wird auch in der deutschen Checkliste zur Indikationsstellung für eine systemische Therapie herangezogen. Laut Checkliste wird hierbei ab einem SCORAD von 40 eine systemische Therapie empfohlen [2].

EASI

Mittels *Eczema Area and Severity Index* (EASI) werden die betroffene Körperoberfläche und die Intensität der Hautläsionen in 4 Körperregionen vom Arzt erfasst und zu einem Gesamtscore zusammengefasst. Der EASI-Gesamtscore reicht von 0-72 und ergibt sich aus der Summe der 4 regionalen Scores. Ein Wert von 0 bedeutet kein oder kein eindeutiges Ekzem. Ein Score von 72 bedeutet eine schwerste Erkrankung [34].

Patientenberichtete Instrumente

In klinischen Studien im Anwendungsgebiet AD werden routinemäßig validierte patientenberichtete Instrumente zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität verwendet.

Mit dem speziell für Patienten mit atopischem Ekzem entwickelten *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM)-Score gibt der Patient selbst die Schwere seiner Symptome an. Der POEM umfasst 7 Fragen zu den Symptomen Pruritus, Hauttrockenheit und Schlafstörungen. Der Score wird auf einer Skala von 0 (kein eindeutiges Ekzem) bis 28 (sehr schweres Ekzem) angegeben [35].

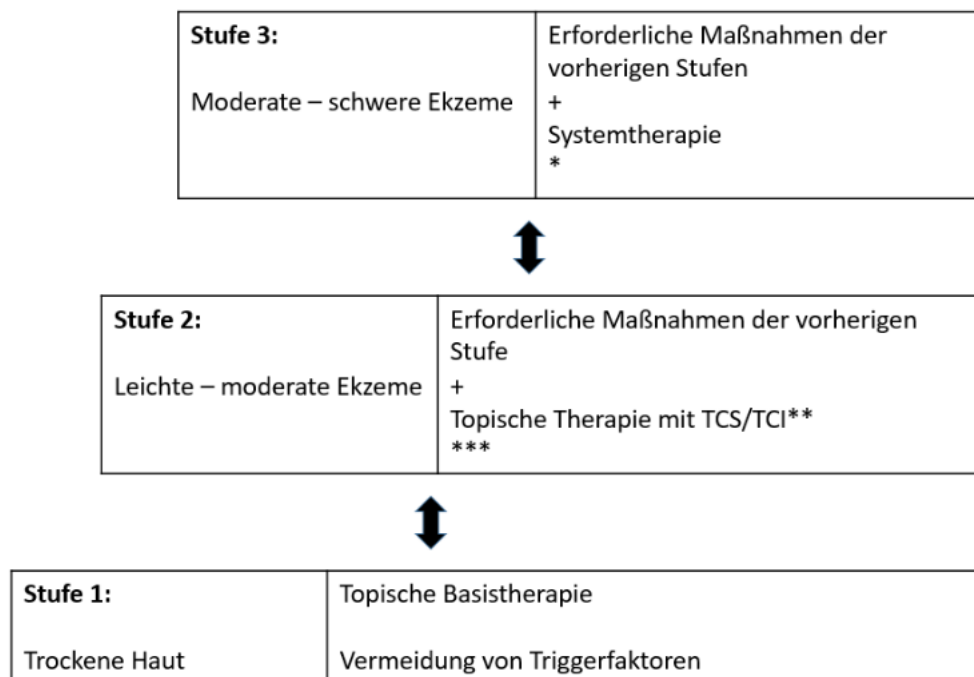
Der ebenfalls durch den Patienten berichtete *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)-Score besteht aus 10 Fragen zur Haut und wurde für Patienten mit dermatologischen Erkrankungen entwickelt. Bei den Antworten gibt der Patient an, wie sehr seine Hauterkrankung ihn in der letzten Zeit beeinflusst hat. Das Ergebnis des Scores reicht von 0 Punkten (keinen Einfluss auf die Lebensqualität) bis 30 Punkte (sehr starker Einfluss auf die Lebensqualität) [36].

Zusammenfassend empfehlen die relevanten deutschen und europäischen Leitlinien zur Bestimmung der Krankheitsschwere, Symptome, Lebensqualität und Krankheitsverlauf die validierten Messinstrumente EASI und SCORAD und die europäische Leitlinie zusätzlich den DLQI [2, 3].

Stufenschema zur Behandlung der AD

Das Therapieziel der AD-Behandlung ist die langfristige Verbesserung der Symptome Symptome und die Wiederherstellung der Lebensqualität. Die deutsche S3-Leitlinie und die europäische Leitlinie empfehlen dazu ein additives Stufenschema in Abhängigkeit der Schwere der AD [2, 3].

Im Folgenden wird aufgrund der Aktualität (Stand: 2023) das in Abbildung 3-2 dargestellte Stufenschema der deutschen S3- Leitlinie zur symptomatischen Behandlung der AD näher beschrieben [2].



*Eine UV-Therapie kann ab Stufe 3, insbesondere im Erwachsenenalter, indiziert sein. Cave: keine Kombination von UV-Therapie mit Ciclosporin oder topischen Calcineurininhibitoren

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

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

Abbildung 3-2: Stufenschema der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit AD [3].

Stufe 1 – trockene Haut

Bei leichter AD (trockene Haut) wird eine Basistherapie mit Emollienzen und die Vermeidung von Provokationsfaktoren sowie Patientenschulungen empfohlen. Die Haut sollte gründlich, aber schonend und sorgfältig gereinigt werden, um Krusten zu beseitigen und bakterielle Verunreinigungen im Falle einer Superinfektion mechanisch zu entfernen. Es können Produkte mit oder ohne Antiseptika verwendet werden.

Die Basistherapie der Haut mit Emollienzen steht im Zentrum jeder Behandlung der AD und sollte dauerhaft erfolgen. Die alleinige Anwendung von Emollienzen kann bei mildem Schweregrad der Hautentzündung in Einzelfällen ausreichend sein. Bei chronischen Läsionen werden lipophile Grundstoffe zur Stärkung der Barriere empfohlen. Reine Ölprodukte werden nicht empfohlen.

Stufe 2 – leichte – moderate Ekzeme

Bei leichten bis moderaten Ekzemen sollten als First-line Therapie TCS angewendet werden. Auch werden TCI in der S3-Leitlinie empfohlen, wenn TCS nicht eingesetzt werden können, nicht wirken oder über die Behandlungsdauer mit lokalen, irreversiblen Reaktionen zu rechnen ist [2, 3]. Zudem sollen TCI in Problemarealen (z. B. Gesicht) anstelle von TCS angewendet werden.

Bei der topischen antientzündlichen Therapie unterscheidet man das reaktive vom proaktiven Management. Bei der reaktiven Behandlung wird das entzündungshemmende Präparat auf die sichtbaren Hautläsionen aufgetragen und nach dem Abklingen bzw. dem fast vollständigen Abklingen der Läsionen abgesetzt. Die proaktive Therapie stellt eine Kombination aus einer vorher festgelegten, langfristigen Therapie mit einem antiinflammatorischen Wirkstoff, der in der Regel zweimal wöchentlich auf die zuvor entzündeten Hautstellen aufgetragen wird, und einer großzügigen täglichen Anwendung von Emollienzen zur Basistherapie am gesamten Körper.

Jugendliche und erwachsene Patienten können unter fachärztlicher Aufsicht bei einem akuten AD-Schub für kurze Zeit auch stark und palmar sowie plantar sehr stark wirksame TCS verwenden. Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen kann erwogen werden.

Stufe 3 – moderate bis schwere Ekzeme

Gemäß S3-Leitlinie und europäischer Leitlinie stehen folgende zugelassenen Medikamente zur Verfügung:

Systemische Glucocorticoide

Systemische Glucocorticoide (SCS) sollten nur bei akuten AD-Schüben bei Erwachsenen eingesetzt werden. Eine langfristige Gabe soll nicht erfolgen. Sie dienen als „Rescue-Therapie“ bei akuten Schüben bis maximal 3 Wochen.

Methotrexat

Der Einsatz von Methotrexat ist bei AD in Deutschland eine Off-Label-Anwendung. Methotrexat ist nicht so effektiv in der Symptombehandlung der AD wie neuere Arzneimittel und wird daher für Erwachsene und Jugendliche nur eingeschränkt empfohlen [2, 3].

Azathioprin

Der Einsatz des Immunsuppressivums Azathioprin ist bei AD in Deutschland eine Off-Label-Anwendung und wird nur empfohlen, wenn für die AD zugelassene Medikamente nicht wirksam oder kontraindiziert sind [2, 3].

Ciclosporin

Ciclosporin (auch Ciclosporin A, CyA) hemmt systemisch analog zu den TCI die Calcineurin-abhängigen Signalwege. Die Anwendung für Jugendliche unter 16 Jahren erfolgt jedoch Off-Label. Bei Einsatz von Ciclosporin bei der Indikation AD soll das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen zu Risiken vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell geprüft werden. Auch bei gutem Ansprechen soll eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten erfolgen.

Dupilumab

Dupilumab wird als Monotherapie oder in Kombination mit TCS/TCI angewendet, und zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren³, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [37, 38].

Tralokinumab

Tralokinumab ist ein humaner monoklonaler IL-13-Antikörper zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [39, 40].

Januskinase-Inhibitoren

Die Januskinase-Inhibitoren Baricitinib, Abrocitinib und Upadacitinib inhibieren die Januskinasen, die intrazelluläre Signale von Rezeptoren auf der Zelloberfläche weiterleiten, und somit an verschiedenen Funktionen beteiligt sind. Upadacitinib wird für Erwachsene und Jugendliche empfohlen und ist auch für Patienten ab 12 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer AD zugelassen. Abrocitinib wird nur für Erwachsene empfohlen und ist in Deutschland auch nur für Erwachsene zugelassen. Baricitinib ist für Patienten ab 2 Jahren zugelassen [3].

Fazit zur Therapie der AD

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie empfiehlt zur symptomatischen Therapie der AD ein Stufenschema, und zwar je nach Grad der AD-Erkrankung. Verschiedene Klassen an Arzneimitteln stehen bereits für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD zur Verfügung. Nicht alle

³ Dupilumab wird auch zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, angewendet.

werden für die gesamte Zielpopulation von Lebrikizumab (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren) empfohlen oder besitzen eine entsprechende Zulassung.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Lebrikizumab umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für mittelschwere bis schwere AD behandelt werden und bei denen eine systemische Therapie in Betracht kommt [41].

Für die Zielpopulation müssen demnach folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Der Patient ist mindestens 12 Jahre alt.
2. Der Patient hat ein Körpergewicht von mindestens 40 kg.
3. Der Patient hat einen mittelschweren bis schweren Verlauf der AD.
4. Der Patient kommt für eine systemische Therapie in Frage.

Kandidaten für eine systemische Behandlung sind gemäß der deutschen Checkliste zur Indikationsstellung Patienten mit einem relevanten objektiven 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 [32, 33].

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.

Therapeutischer Bedarf

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 [42, 43]. 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 [44]. Diese Auswirkungen können über einen langen Zeitraum

hinweg kumulieren. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass AD eine ähnliche oder höhere Belastung darstellt, wie z. B. Diabetes und Asthma darstellt [44].

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 aufgrund der im Folgenden beschriebenen Limitationen nach wie vor neue, wirksame und gut verträglichen zielgerichteten Therapieoptionen.

Limitationen der bisher verfügbaren Therapien

TCS und TCI

TCS und TCI sind häufig eingesetzte Wirkstoffklassen, deren Anwendung jedoch aufgrund ihres Nebenwirkungsprofil limitiert ist. TCS und TCI werden zur Behandlung der betroffenen Stellen bei akuten Schüben empfohlen. Sie sind für leichte bis moderate Ekzeme vorgesehen [3, 45, 46]. Bekannte Nebenwirkungen der TCS sind u. a. Hautatrophien, Veränderungen der Hautpigmentierung, Teleangiektasien, Striae, Steroidakne, periorale Dermatitis, Hypertrichose und die Begünstigung von Sekundärinfektionen [45]. Eine dauerhafte tägliche Behandlung wird nicht empfohlen [3, 45]. Zudem können unter TCS Verdünnung der Haut, spontane Narbenbildung, Ekchymose und Striae distensae auftreten [47]. Die Behandlung des Gesichts und insbesondere der periorbitalen Region oder anderer empfindlicher Bereiche (Hautfalten, Hals) mit TCS sollte vermieden werden [3, 45].

TCI sollen bei Nichtansprechen oder Kontraindikationen gegenüber TCS eingesetzt werden [3, 46]. Auch TCI sind allerdings mit Nebenwirkungen wie u. a. Brennen der Haut, Juckreiz und einem erhöhten Risiko für Herpesinfektionen assoziiert [2, 3, 46].

Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist ein Zytostatikum, das in niedrigen Dosierungen zur Behandlung schwerer Formen der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis vulgaris zugelassen ist [48]. Der Einsatz bei AD ist in Deutschland als Off-Label-Anwendung anzusehen und die klinische Evidenz ist sehr limitiert [3]. Bisher gibt es nur wenige, nicht-randomisierte Studien, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie geeignete Dosierungen untersuchten. MTX wird in Deutschland spätestens seit Zulassung der ersten Biologika praktisch nicht mehr für Erwachsene mit AD verordnet [3].

Zu den zahlreichen Nebenwirkungen von MTX zählen u. a. Infektionen, Thrombozytopenie, Leukopenie, Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit, Husten, erniedrigte Kreatinin-Clearance und erhöhte Leberenzyme [48]. Die Fachinformation enthält einen Warnhinweis, dass MTX bei rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen nur einmal wöchentlich angewendet werden darf. Eine fehlerhafte Dosierung kann demnach zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen, führen [48]. Die Wirkung setzt zudem erst nach mehreren Wochen ein. MTX hat Auswirkungen auf die Fertilität und ist teratogen [48]. Die

wenigen verfügbaren Studien bei AD zeigen zudem, dass Methotrexat in der Symptombehandlung weniger effektiv ist als neuere Arzneimittel [2].

Azathioprin

Azathioprin ist ein Immunsuppressivum, das neben der Vorbeugung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen auch zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie bspw. schwerer rheumatoider Arthritis, schweren bis mittelschweren entzündlichen Darm-erkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) und systemischem Lupus erythematoses bei Patienten zugelassen ist, die Steroide nicht vertragen oder nicht ausreichend darauf ansprechen [49].

Zur Behandlung der AD wird Azathioprin Off-label eingesetzt. Die Wirksamkeit von Azathioprin bei AD ist vergleichbar mit MTX aber schwächer als Ciclosporin oder Dupilumab. Ein Ansprechen tritt u. U. erst nach Wochen oder Monaten ein. Hepatotoxizität und Myelotoxizität sowie Magen-Darm-Störungen sind die häufigsten Nebenwirkungen und schränken den langfristigen Gebrauch stark ein [49].

Ciclosporin

Das systemische Immunsuppressivum Ciclosporin (auch Ciclosporin A) wirkt anti-inflammatorisch, indem es die Calcineurin-abhängigen Signalwege und somit die Aktivierung von T-Zellen und die Produktion von Zytokinen hemmt [50]. Ciclosporin ist nur bei Patienten ab 16 Jahren mit schwerer AD zugelassen, der Einsatz bei Patienten unter 16 Jahre und bei Patienten mit mittelschwerer AD erfolgt Off-Label. Für die Behandlung von älteren Patienten mit AD ab 65 Jahren liegen nur wenige Erfahrungen zur Behandlung mit Ciclosporin vor [3].

Ciclosporin darf nicht langfristig gegeben werden. Die empfohlene Höchstdauer der Behandlung mit Ciclosporin bei AD beträgt laut Fachinformation 1 Jahr [51]. Die S3-Leitlinie zur AD empfiehlt eine maximale durchgehende Behandlungsdauer von 6 Monaten. Die Anwendung von Ciclosporin erfordert die Einhaltung von Überwachungsrichtlinien zur Kontrolle von Vitalparametern und Laborwerten, um Anzeichen von Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen und Hypertonie rechtzeitig zu erkennen [2, 3, 52]. Häufige Nebenwirkungen sind zudem Hyperlipidämie, Hyperglykämie, Tremor, Konvulsionen, Hirsutismus, Akne, Hypertrichose, Fieber und Müdigkeit [52]. Angesichts des potenziellen Risikos von Hautmalignomen müssen Patienten unter Behandlung mit Ciclosporin eine übermäßige Sonneneinstrahlung ohne entsprechenden Schutz vermeiden [3, 52].

Januskinasen-Inhibitoren

Zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, sind die JAK-Inhibitoren Baricitinib, Abrocitinib und Upadacitinib in der EU zugelassen. Upadacitinib wird für Erwachsene und Jugendliche empfohlen und ist auch für Patienten ab 12 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer AD zugelassen. Abrocitinib wird nur für Erwachsene empfohlen und ist in Deutschland auch nur für Erwachsene zugelassen. Baricitinib ist für Patienten ab 2 Jahren zugelassen [53-55].

Die Entdeckung von Zytokinen als Schlüsselfaktoren für immunvermittelte Krankheiten hat die Bemühungen um eine gezielte Beeinflussung der entsprechenden Signalwege vorangetrieben. Januskinasen (JAKs) sind wichtige Signalvermittler, die vielen entzündungsfördernden Zytokinen nachgeschaltet sind, und niedermolekulare JAK-Inhibitoren (JAKi) haben sich als wirksame Optionen für die Behandlung von entzündungsbedingten Krankheiten etabliert. Bedingt durch die breite immunsuppressive Wirkung aufgrund der Bedeutung der JAK in der Signaltransduktion vieler Botenstoffe erhöhen JAKi jedoch das Risiko für Infektionen. So müssen vor Therapiebeginn chronische Infektionskrankheiten ausgeschlossen und auf Herpesvirus-assoziierte Infektionen geachtet werden. Auch Nasopharyngitiden, obere Atemwegsinfekte und Harnwegsinfekte treten häufiger unter Therapie mit JAK-Inhibitoren auf [56].

Baricitinib wird mit einem erhöhten Risiko einer Herpes-Zoster-Infektion in Verbindung gebracht, und andere schwerwiegendere Virusinfektionen wurden mit JAKi in Verbindung gebracht. Weil hämatopoetische Wachstumsfaktoren – einschließlich Erythropoietin – über JAK2 signalisieren, treten Zytopenien bei Patienten auf Behandlung mit Baricitinib auf. Auch wurde bei Patienten, die mit Baricitinib behandelt wurden, eine leichte Thrombozytose festgestellt [57].

Bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren, die mit JAKi behandelt wurden, wurde eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, schwerwiegenden Infektionen, venösen Thromboembolien (VTE) und Mortalität im Vergleich zu *Tumor Necrosis Factor* (TNF)-alpha-Inhibitoren beobachtet [58]. Diese Risiken werden laut einem im März 2023 veröffentlichten Rote-Hand-Brief als Klasseneffekte und als relevant für alle zugelassenen JAKi-Indikationen bei entzündlichen und dermatologischen Erkrankungen betrachtet [58].

Bei folgenden Patientengruppen sollten daher zudem allgemein die JAKi nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen [58]:

- Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter
- Raucher oder ehemalige Langzeitraucher
- Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen

Bei Patienten mit anderen, als den oben aufgeführten Risikofaktoren für VTE) sollten JAKi mit Vorsicht angewendet werden.

Die Dosierungsempfehlungen wurden für bestimmte Patientengruppen mit Risikofaktoren überarbeitet [58, 59]. Somit bestehen aktuell noch Unsicherheiten im Hinblick auf das Sicherheitsprofil der JAKi, die insbesondere aufgrund der Chronizität der AD und der damit verbunden Langzeittherapie relevant sind. Zudem wird zwar eine gute klinische Wirksamkeit beobachtet, viele Patienten zeigen jedoch kein ausreichendes Ansprechen auf die Monotherapie.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch am 27. Juli 2023 JAKi aufgrund des nicht abschließend bewertbaren Stellenwertes und der Einschränkungen im Sicherheitsprofil nicht als Teil der zVT bestimmt [60].

Monoklonale Antikörper Dupilumab und Tralokinumab

Dupilumab ist ein monoklonaler Ig4-Antikörper, der gegen die IL-4R α -Untereinheit der IL-4- und IL-13-Rezeptoren gerichtet ist. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ist weitestgehend gut. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils wurde unter Dupilumab jedoch ein erhöhtes Auftreten von Konjunktivitis bei den Patienten beobachtet [61, 62]. Konjunktivitis kann bei IL-4 oder IL-13 Blockade auftreten. Eine selektivere Blockade des für AD relevanten IL-13 könnte das Auftreten von Konjunktivitis verringern. Laut Fachinformation soll Dupilumab alle zwei Wochen angewendet werden [37, 38]. Studien zeigen eine signifikant geringere Effektivität gemessen am Erhalt des EASI-75, wenn Dupilumab nur alle 4 Wochen oder alle 8 Wochen verabreicht wird [63].

Tralokinumab ist ein monoklonaler IgG4-Antikörper, der wie Lebrikizumab IL-13 bindet. Im Gegensatz zu Dupilumab interferieren Tralokinumab und Lebrikizumab nicht mit der Bindung von IL-4 an Typ-I- oder Typ-II-Rezeptoren und den nachgeschalteten Signalkaskaden, wodurch eine normale IL-4-Signalweiterleitung erhalten bleibt.

Tralokinumab blockiert, anders als Lebrikizumab, sowohl die Bindung von IL-13 an IL-13R α 1 als auch an IL-13R α 2 Rezeptoren. IL-13R α 2 verfügt über keine intrazelluläre Domäne für Signaltransduktion [13]. Derzeit ist bekannt, dass der Rezeptor eine Rolle bei der endogenen Regulation von IL-13 spielt [6, 13]. So bindet IL-13R α 2 freies IL-13, das anschließend in die Zelle aufgenommen und in den Lysosomen abgebaut wird. IL-13R α 2 könnte somit dazu beitragen, den IL-13 Spiegel zu senken [14]. Die Rolle des IL-13R α 2 bei AD ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Weitere Funktionen des Rezeptors sind möglich.

Tralokinumab soll laut Fachinformation alle 2 Wochen verabreicht werden. Nach 16 Wochen *kann* eine Reduzierung auf alle 4 Wochen erwogen werden [39]. Die Wahrscheinlichkeit zur Erhaltung einer erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Haut kann jedoch laut Fachinformation mit der Q4W-Dosierung geringer sein.

In den Studien ECZTRA 1 und ECZTRA 2 erreichten zum Ende der 16-wöchigen Induktionsphase mit 300 mg Tralokinumab Q2W lediglich 15,8 % bzw. 22,2 % der Patienten einen IGA 0/1 und lediglich 25,0 % bzw. 33,2 % der Patienten einen EASI-75 und kamen demnach für eine Q4W-Dosierung bis Woche 52 in Frage.

Lediglich 39–52 % der Patienten, die zu Woche 16 angesprochen hatten und anschließend Tralokinumab Q4W erhielten, konnten das Ansprechen bis Woche 52 aufrechterhalten [39].

Das *Drug Survival* ist ein relativ neues Konzept zur Messung des Gesamtnutzen von Therapien für verschiedene chronische Hautkrankheiten. Es ist definiert als der Zeitraum vom Beginn bis zum Absetzen eines Medikaments. Bei chronischen Krankheiten reflektiert *Drug Survival* die Patientenzufriedenheit, die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit von

Behandlungen in der realen Praxis. Die höchsten Werte für *Drug Survival* wurden für Dupilumab ermittelt, das Ciclosporin, Azathioprin, und Methotrexat überlegen war [64-66].

Zusammenfassend wird zwar eine gute klinische Wirksamkeit beobachtet, der ungedeckte therapeutische Bedarf besteht jedoch darin, dass ein relevanter Anteil der Patienten nicht optimal auf die bisher verfügbaren Therapien ansprechen und für diese Patienten wirksame und gut verträgliche Therapiealternativen benötigt werden.

Lebrikizumab deckt den therapeutischen Bedarf Erwachsener und Jugendlicher mit AD

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.

Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lebrikizumab wurden in drei Phase-3-Studien nachgewiesen. In den Studien ADvocate 1 und Advocate 2 zeigte Lebrikizumab in der Monotherapie einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo 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 [67]. Die gute Wirksamkeit wurde auch in Kombination mit TCI/TSC bestätigt, und zwar in der Studie ADhere [68]. Das Verträglichkeitsprofil von Lebrikizumab war über alle klinischen Studien hinweg gut, und die UE-Raten waren vergleichbar mit den jeweiligen Placebo-Armen, und zwar sowohl für die Monotherapie (ADvocate 1 und ADvocate 2) als auch in Kombination mit TCS (ADhere) [67-69].

Lebrikizumab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und ist damit breit einsetzbar. Ein großer Anteil der Patienten wünscht sich, weniger Zeit für die AD Behandlung aufzuwenden [44]. Das Anwendungsschema von einer Monotherapie wie Lebrikizumab ist im Sinne des Patientennutzens einfach. Lebrikizumab wird einmal alle 4 Wochen (Q4W) subkutan injiziert, und zwar als eine Injektion pro Gabe mittels Fertigspritze oder Fertigpen [41]. Dupilumab wird Q2W subkutan injiziert [37, 38]. Tralokinumab wird bei Wahl der Fertigspritze Q2W als zwei Injektionen pro Gabe verabreicht und bei Wahl des Fertigpens als eine Injektion pro Gabe verabreicht. Für Tralokinumab kann, wie oben beschrieben, ab Woche 16 eine Gabe Q4W erwogen werden [39].

Zusammenfassend besteht nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an zielgerichteten, effektiven und gut verträglichen Therapien, die das therapeutische Spektrum für Erwachsene und Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer AD erweitern. 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz der AD in Deutschland

Es liegen sowohl Krankenkassen-Routinedatenanalysen als auch Studien mit bevölkerungsbezogenen dermatologischen Untersuchungen und Befragungen hinsichtlich der Prävalenz der AD in Deutschland vor. Diese werden im Folgenden kurz beschrieben.

Krankenkassen-Routinedatenanalysen

Eine Routinedatenanalyse der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Sachsen/Regierungsbezirk Dresden und AOK Sachsen ermittelte eine Prävalenz der AD von 4,2 % über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren (2003–2004) in einem Datensatz von etwa 4 Millionen deutschen Versicherten jeden Alters [70]. Für Versicherte im Alter von 12 Jahren lag die Prävalenz bei 8 %. Mit steigendem Alter sank die Prävalenz und lag bei Erwachsenen zwischen 2 % und 4 %. Für die Berechnung der Prävalenz wurden diejenigen Patienten einbezogen, die im Beobachtungszeitraum mindestens zweimal aufgrund ihrer AD in ambulanter kassenärztlicher Behandlung waren.

Eine Routinedatenanalyse der Gmünder Ersatzkasse (GEK) bestimmte eine 1-Jahres-Prävalenz der AD von 3,67 % unter Erwachsenen in einem Datensatz von 1.642.852 GKV-Versicherten basierend auf ambulanten und stationären AD-Diagnosen nach ICD-10-Code (L20) aus dem Jahr 2009 [71]. In Kindern und Jugendlichen der Altersgruppe 11–18 Jahre lag die 1-Jahres-Prävalenz der AD bei 7,3–8,7 % [72].

In den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Dupilumab wurde die Prävalenz der AD sowohl für Erwachsene (2018) als auch Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren (2020) auf Basis einer Krankenkassen-Routinedatenanalyse ermittelt [73, 74]. Die Analyse basierte auf Daten aus dem Zeitraum 2012–2015 und umfasste eine Stichprobe von 749.159 Patienten bzw. 36.391 Patienten im Alter von 12–17 Jahren aus sieben bzw. sechs gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland. Zur Berechnung der Prävalenz wurden Patienten mit mindestens zwei ambulanten L20-Diagnosen in zwei Quartalen oder einer stationären L20-Diagnose (Haupt-, Neben- oder Fachabteilungsdiagnose) eingeschlossen. Die Patienten mussten außerdem über den gesamten Auswertungszeitraum von 4 Jahren versichert sein. Die Prävalenz wurde hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppe standardisiert. In der Gesamtbevölkerung ergab sich eine 1-Jahres-Prävalenz von 2,46 %, unter Erwachsenen eine

Prävalenz von 1,81–1,90 % [73] und unter Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren eine Prävalenz von 3,85 % [74].

Eine Routinedatenanalyse der BARMER Ersatzkasse ermittelte für das Jahr 2016 eine Prävalenz der AD von 4,65 % für die Gesamtbevölkerung basierend auf der ambulanten L20-Diagnose (L20) [75].

Im der frühen Nutzenbewertung zu Baricitinib wurde ebenfalls eine Krankenkassen-Routinedatenanalyse vorgestellt, die auf einem Datensatz von insgesamt 2.899.493 Versicherten basierte, die zwischen den Jahren 2013 und 2018 durchgehend in einer von acht gesetzlichen Krankenkassen versichert waren und im Jahr 2018 mindestens 18 Jahre alt waren. Die Versicherten mussten in mindestens zwei Quartalen des Jahres 2018 eine gesicherte L20-Diagnose im ambulanten Sektor oder als Nebendiagnose im stationären Sektor dokumentiert haben oder mindestens eine Hauptdiagnose im stationären Sektor aufweisen. Die 1-Jahres-Prävalenz wurde auf alle Versicherte der GKV extrapoliert und lag bei 2,19 % [76].

Die Techniker Krankenkasse (TK) analysierte die Prävalenz der AD unter ihren Versicherten und rechnete diese auf die Population aller GKV-Versicherten hoch. Für die Analyse der Prävalenz wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Jahr 2016 bzw. 2019 durchgängig versichert waren und mit ambulanter oder stationärer L20-Diagnose dokumentiert wurden. Im Jahr 2016 betrug die 1-Jahres-Prävalenz für Erwachsene ab 20 Jahren 3,4 %, im Jahr 2019 3,3 %. Bei den 15- bis unter 20-Jährigen lag die 1-Jahres-Prävalenz bei 5,5 %, bei Versicherten unter 15 Jahren bei 9,4 % im Jahr 2019 [77, 78]. Die Prävalenz unterliegt deutlichen regionalen Schwankungen, insbesondere einem Nord-Süd-Gefälle mit geringerer Behandlungsprävalenz in Bayern und Baden-Württemberg [3].

Bevölkerungsbezogene Untersuchungen und Befragungen

Mittels dermatologischer Untersuchungen von 90.880 Arbeitnehmern im Alter von 16–70 Jahren verschiedener Branchen in Deutschland von 2004–2009 wurde eine Punkt-Prävalenz der AD von 1,35 % errechnet [79]. Eine zweite Untersuchung bei 118.939 Personen im Zeitraum von 2006–2017 ergab eine Punktprävalenz der AD von 1,45 % [80].

Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) des Robert Koch-Instituts (RKI) wurde von 2008–2011 durchgeführt und umfasste Befragungen, Untersuchungen und Tests an insgesamt 8.152 Erwachsenen in Deutschland. Hier wurde eine 1-Jahres-Prävalenz der AD von 2,2 % ermittelt [81].

Im Rahmen der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS - Welle 2) des RKI wurden im Zeitraum von 2014–2017 Untersuchungs- und Befragungssurveys an insgesamt 15.023 Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die 1-Jahres-Prävalenz der AD lag in der Altersgruppe von 11–13 Jahren bei 5,5 %, in der Altersgruppe 14–17 Jahre bei 5,1 % [82].

Eine im Jahr 2016 durchgeführte internationale Umfrage von Barbarot et al. unter 9.971 Erwachsenen in Deutschland ermittelte eine 1-Jahres-Prävalenz der AD von 2,2 % basierend auf aktueller Symptomatik sowie selbstberichteter vorausgegangener ärztlichen Diagnose [83].

Eine methodisch ähnlich aufgebaute internationale webbasierte Studie, die EPI-CARE-Studie, untersuchte die Prävalenz der AD und ihrer Schweregrade in Kindern und Jugendlichen in den Jahren 2018 und 2019 [84]. Für die Prävalenz der AD wurden diejenigen Teilnehmer einbezogen, die basierend auf den Kriterien der *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* eine AD-Symptomatik aufwiesen und eine vorausgegangene ärztliche Diagnose berichteten. Die 1-Jahres-Prävalenz der AD im Alter von 12–17 Jahren lag unter den deutschen Teilnehmern bei 8,7 %.

Zusammenfassend liegen die publizierten Ergebnisse für die Prävalenz der AD in Deutschland für Erwachsene zwischen 1,35 % und 4 %, und für Jugendliche zwischen 3,85 % und 8,73 % (Tabelle 3-1). Insgesamt liegt damit die Prävalenz der AD für Patienten ab 12 Jahren bei 1,35-8,73 %. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsmethoden, Diagnosekriterien, Analysezeiträume, analysierten Altersgruppen sowie Größe der Analysepopulation können die beschriebenen Ergebnisse nicht untereinander übertragen werden.

Tabelle 3-1: Übersicht der publizierten Prävalenzen der AD für Jugendliche und Erwachsene in Deutschland

	Altersgruppe	Prävalenz der AD (%)	Analysezeitraum
Jugendliche			
Krankenkassen-Routinedatenanalysen			
AOK Sachsen/ KV Sachsen (Dresden) [70]	12 Jahre	8,0 ^b	2003–2004
GEK [72]	11–18 Jahre	7,3–8,73 ^c	2009
Dupilumab Dossier (D-621) ^a [74]	12–17 Jahre	3,85 ^b	2015
Techniker Krankenkasse [77, 78]	15–20 Jahre	5,5 ^c	2019
Bevölkerungsbezogene Untersuchungen und Befragungen			
KiGGS-Studie [82]	11–13 Jahre	5,5 ^b	2014–2017
	14–17 Jahre	5,1 ^b	
EPI-Care-Studie [84].	12–17 Jahre	8,7 ^b	2018–2019
Prävalenz der AD für Jugendliche in Deutschland: 3,85–8,73 %			
Erwachsene			
Krankenkassen-Routinedatenanalysen			
AOK Sachsen/ KV Sachsen (Dresden) [70]	ab 20 Jahre	2–4 ^b	2003–2004
GEK [71]	ab 18 Jahre	3,67 ^c	2009
Dupilumab Dossier (D-328) ^a [73]	ab 18 Jahre	1,81–1,9 ^b	2015

	Altersgruppe	Prävalenz der AD (%)	Analysezeitraum
Jugendliche			
Baricitinib Dossier (D-599) ^a [76]	ab 18 Jahre	2,19 ^b	2018
Techniker Krankenkasse [77, 78]	ab 20 Jahre	3,3 ^c	2019
Bevölkerungsbezogene Untersuchungen und Befragungen			
Barbarot et al. [83]	18–65 Jahre	2,2 ^b	2016
Studie DEGS1 [81]	18–79 Jahre	2,2 ^b	2008–2011
Arbeitnehmer-Untersuchung [79, 80]	16–70 Jahre	1,35 ^c	2004–2009
		1,45 ^c	2006–2017
Prävalenz der AD für Erwachsene in Deutschland: 1,35–4 %			
a: Verfahrensnummer des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V.			
b: Jahresprävalenz			
c: Punktprävalenz			
AD: Atopische Dermatitis; AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; GEK: Gmuender Ersatzkasse; KiGGS: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland; KV: Kassenärztliche Vereinigung			

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der AD

Die Prävalenz der AD ist insbesondere im Kinder- und Jugendalter hoch und sinkt mit dem Alter. Während über alle Altersgruppen hinweg die Prävalenz der AD laut der Analyse der Techniker Krankenkasse basierend auf Daten aus dem Jahr 2019 bei 4,2 % lag, war sie bei den 15-bis unter 20-Jährigen mit 5,5 % und bei den Personen unter 15 Jahren mit 9,4 % deutlich höher [77, 78]. In der Routinedatenanalyse der GEK zeigte sich ein ähnliches Bild: während die Prävalenz der AD bei Patienten im Alter von 11–13 Jahren bei 8,73 % lag, sank sie in der Altersgruppe von 14–18 Jahren auf 7,3 % und in der Altersgruppe von 18 bis unter 20 Jahren auf 6,61 %. Bei Patienten zwischen 30 Jahren und 40 Jahren lag die Prävalenz bei 3,0 %, sank kontinuierlich weiter und lag bei Patienten > 80 Jahren schließlich nur noch bei 2,4 % [71, 72].

Bereits in jungen Jahren zeigt sich zudem ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Prävalenz der AD. Im Rahmen der KiGGS-Studie waren mehr Mädchen und junge Frauen von einer AD betroffen als Jungen und junge Männer. In der Altersgruppe von 11 bis 13 Jahren lag die Prävalenz bei 5,7 % gegenüber 5,2 % und bei den 14- bis 17-Jährigen bei 6,0 % gegenüber 4,2 % [82]. Mit dem Alter wird dieser geschlechtsspezifische Unterschied in der Prävalenz ausgeprägter. Die Techniker Krankenkasse ermittelte eine Prävalenz von 4,7 % für Frauen und 3,6 % für Männer [78], die BARMER 5,27 % für Frauen und 4,01 % für Männer [75]. Die höhere Prävalenz der AD unter Frauen wird ebenfalls durch die Ergebnisse der beschriebenen Studie DEGS1, den deutschen Arbeitnehmer-Untersuchungen sowie der internationalen Befragung von Barbarot *et al.* bestätigt [79-81, 83].

Schweregrade der AD

In der bereits beschriebenen internationalen webbasierten Umfrage von Barbarot *et al.* wurde die Schwere der AD mit Hilfe von drei Skalen erfasst [83]. Auf Basis des *Patient-Oriented Scoring of Atopic Dermatitis* (PO-SCORAD) wurde der Verlauf der Erkrankung bei 26 % der Teilnehmer als leicht (Score von 0–24), bei 57 % als moderat (Score von 25–49) und bei 17 % als schwer (Score ≥ 50) eingestuft. Vergleichbar waren die Ergebnisse, die mit dem *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) erzielt werden konnten: 25 % der Teilnehmer hatten einen leichten, 60 % einen mittelschweren und 15 % einen schweren Verlauf der AD gemäß Scoring nach POEM (leicht: 0–7, moderat: 8–16, schwer: > 16). Mit der dritten Skala, der *Patient Global Assessment* (PGA), beurteilten 43 % der Teilnehmer ihre AD-Erkrankung als leicht, 53 % als mittelschwer und lediglich 4 % als schwer [83].

In der ebenfalls bereits beschriebenen internationalen Studie EPI-CARE wurde der Schweregrad der AD ebenfalls mittels POEM und PGA durch die Jugendlichen bewertet [84]. Mittels POEM wurde der Schweregrad in 37,9 % der deutschen Patienten als leicht, in 54,5 % als mittelschwer und in 7,7 % als schwer eingestuft. Etwas abweichend fiel die Auswertung des PGA aus: 55,6 % der Patienten schätzten ihre Erkrankung als leicht, 36,6 % als mittelschwer und 7,7 % als schwer ein.

Im Rahmen der *National Health and Wellness Survey*, einer internationalen webbasierten Umfrage, wurde der Schweregrad der AD ebenfalls durch den PO-SCORAD durch die Patienten eingeschätzt [85]. Innerhalb der deutschen Teilnehmer wurde der Verlauf der AD in 12,6 % der Patienten als leicht eingestuft, in 69,9 % als mittelschwer und in 17,6 % als schwer bis sehr schwer.

In einer deutschen nicht-interventionellen Studie wurde der Schweregrad der AD in Patienten ≥ 18 Jahre durch den Prüfarzt bewertet (*Investigator Global Assessment* [IGA]) [86]. Die AD wurde bei 26,8 % der Patienten als leicht, bei 37,3 % als mittelschwer, bei 26,3 % als schwer und bei 7,8 % als sehr schwer eingestuft (1,8 % der Patienten waren aktuell von keinen Hautläsionen betroffen).

Im Rahmen der Analyse der Techniker Krankenkasse wurde indirekt ermittelt, dass 12 % der Versicherten aller Altersgruppen mit AD von einer schweren Verlaufsform betroffen sind. Hierbei wurde die schwere Verlaufsform über einen stationären Aufenthalt, systemische Arzneimittelverordnungen und Arbeitsunfähigkeitstage im Zusammenhang mit der AD definiert [77]. Die Autoren sehen ihre Auswertung als unterschätzt an, da es vermutlich eine Unterversorgung im Bereich der Systemtherapie sowie eine methodische Lücke gibt, da z. B. bei Kindern keine Arbeitsunfähigkeit quantifiziert werden kann. Des Weiteren wird die Arbeitsunfähigkeit bei Erwachsenen nur in der berufstätigen Bevölkerung erfasst.

Es zeigen sich deutliche Unterschiede in den publizierten Angaben zu den Häufigkeiten der verschiedenen Schweregrade der AD. Aufgrund verschiedener Messinstrumente und Methodiken lassen sich die Ergebnisse nur bedingt miteinander vergleichen. In den Studien, in denen die Häufigkeiten aller Schweregrade beschrieben wurden, ist der Anteil an Patienten mit mindestens mittelschwerem Krankheitsverlauf jedoch am größten und liegt bei 57–75 % aller

Patienten mit AD [83, 85-87]. Die zugrunde gelegten Grenzwerte stimmen nicht mit den in den Checklisten der aktuellen S3-Leitlinie genannten Kriterien für mittelschwere-schwere AD überein. Es kann daher keine genaue Angabe über den tatsächlichen Bedarf an Systemtherapien gemacht werden.

Inzidenz der AD in Deutschland

Zu der Inzidenz der AD in Deutschland liegen nur wenige Daten vor. Die Inzidenz der AD in der Altersgruppe der 16- bis 20-Jährigen wurde im Rahmen der deutschen *Study on Occupational Allergy Risks* (SOLAR) untersucht [88]. Die SOLAR-Studie stellte die Follow-Up-Studie der im Zeitraum 1995–1996 durchgeführten Studie ISAAC-Phase-II dar, in der die Prävalenz von Allergien und Asthma in Kindern von 9-11 Jahren untersucht wurde. Insgesamt nahmen 3.785 Jugendliche im Zeitraum 2002–2003 an der SOLAR-Studie teil. Für die Berechnung der Inzidenz wurden die Patienten eingeschlossen, die im Rahmen der ISAAC-Phase-II-Studie keine AD-Diagnose oder Hautläsionen, aber beim Follow-Up Symptome und eine Diagnose der AD aufwiesen. Es wurde eine Inzidenz der AD für Patienten im Alter von 16–20 Jahren von 1,7 % ermittelt.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Dupilumab wurde die Inzidenz der AD für Erwachsene (2018) bzw. Jugendliche (2020) auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse anhand gesicherter L20-Diagnosen hergeleitet. Es wurden Patienten einbezogen, die über 8 Jahre (2007–2014 bzw. 2008–2015) durchgängig versichert waren. Zur Ermittlung der 1-Jahres-Inzidenz wurden die Patienten einbezogen, die in Jahr 8 erstmalig eine stationäre oder zwei ambulante L20-Diagnosen nach ICD-10-Code erhalten haben. Die Inzidenz unter den erwachsenen Versicherten lag im Jahr 2014 bei 0,283 % [73], unter den jugendlichen Versicherten im Alter von 12–17 Jahren im Jahr 2015 bei 0,409 % [74].

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Baricitinib wurde die Inzidenz ebenfalls auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse nach gleicher Methodik ermittelt. Die Inzidenz der AD für Erwachsene lag im Jahr 2018 bei 0,24 % [76].

Demnach ergibt sich eine Spanne von 0,24–1,7 % für die Inzidenz der AD für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren in Deutschland.

Unsicherheit der Schätzung/Limitationen der Herleitung

Prävalenz

Die publizierten Daten zur Prävalenz der AD in Deutschland weisen eine Spanne von 3,85–8,73 % für Jugendliche von 12–17 Jahren sowie von 1,35–4 % für Erwachsene auf. Die Ergebnisse sind mit einer Reihe von Unsicherheiten verbunden, die im Folgenden kurz diskutiert werden.

Die dargestellten Krankenkassen-Routinedatenanalysen basieren auf unterschiedlichen Methodiken in der Berechnung der Prävalenz (z. B. Verwendung ambulanter oder stationärer Diagnose nach ICD-10-Kodierung). Es gibt zudem Unterschiede in der Aktualität der Analyse. Ältere Analysen, wie die der KV Sachsen (Dresden)/AOK Sachsen basierend auf Daten von

2003–2004, sind hierbei mit einer höheren Unsicherheit behaftet als aktuellere Daten. Die Prävalenz unterliegt auch regionalen Schwankungen, insbesondere einem Nord-Südgefälle mit geringerer Behandlungsprävalenz im Süden Deutschlands [3]. Die Datensätze der beiden Routinedatenanalysen, die in den frühen Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab und Baricitinib vorgelegt wurden, basieren auf Daten aus 6–8 gesetzlichen Krankenversicherungen und sind damit mit weniger Unsicherheiten behaftet als die Analysen der Einzelkassen. Hierbei sind insbesondere diejenigen hervorzuheben, die aufgrund der Regionalität (KV Sachsen (Dresden) / AOK Sachsen) womöglich nicht repräsentativ für die gesamte deutsche Bevölkerung sind.

Die AD wird in den Studien unterschiedlich diagnostiziert (Selbsteinschätzung durch Interview oder Fragebogen gegenüber Einschätzung durch den behandelnden Arzt). Zudem werden bei der Bestimmung der Prävalenz der Schweregrade der AD verschiedene Methodiken und Skalen verwendet. Weiterhin besteht gegebenenfalls ein Selektionsbias, indem z. B. nur Personen in eine Studie eingeschlossen wurden, die auf einer Plattform für Online-Umfragen registriert waren (Barbarot et al.). Weitere Unsicherheiten sind durch verschiedene Stichprobengrößen, unterschiedliche Definitionen der Altersgruppen und Analysezeiträume gegeben.

Inzidenz

Die publizierten Daten zur Inzidenz der AD in Deutschland weisen eine Spanne von 0,409–1,7 % für Jugendliche von 12–17 Jahren sowie von 0,24–0,283 % für Erwachsene auf. Es liegen lediglich je zwei Quellen für die Inzidenz der AD unter Erwachsenen [73, 76] sowie unter Jugendlichen in Deutschland [74, 88] vor. Die Angaben sind daher mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die S3-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft e. V. mit Stand von 2023 sowie die Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, gemeinsam getragen durch RKI und Destatis, gehen von einer gleichbleibenden Prävalenz der AD in Deutschland aus [3, 89]. Dies wird auch durch die Routinedatenanalyse der Techniker Krankenkasse bestätigt, bei der die Prävalenz der AD über einen Zeitraum von 4 Jahren etwa gleichbleibend war (2016: 4,3 %, 2019: 4,2 %) [77]. Es sind keine zukünftigen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz der AD zu erwarten. Die Anzahl an Patienten wird daher primär durch die allgemeine Bevölkerungsentwicklung geprägt, die durch das Statistische Bundesamt für die nächsten 5 Jahre wie in Tabelle 3-2 aufgeführt prognostiziert wurde [90].

Tabelle 3-2: 5-Jahres-Prognose der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der AD bei jugendlichen und erwachsenen Patienten in der GKV

	2024	2025	2026	2027	2028
Bevölkerung > 12 Jahre ^a	74.381	74.351	74.340	74.326	74.325
Prävalenz	Konstante Prävalenz von 1,35–8,73 %				
Inzidenz	Konstante Inzidenz von 0,24–1,7 %				
^a Basierend auf den aktuellen Prognosen der Bevölkerungszahlen für 2024–2029 des Statistischen Bundesamtes, Variante G2L2W1: Geburten und Lebenserwartung moderat, Wanderungssaldo niedrig [90].					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV-Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lebrikizumab	65.055–71.072	57.300–62.600

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angabe der Patientenzahlen für Lebrikizumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische

Therapie in Betracht kommen, basiert auf den Beschlüssen des G-BA zu den Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Dupilumab aus den Jahren 2018 (Erwachsene) und 2020 (Jugendliche), Baricitinib aus dem Jahr 2021 (Erwachsene), Upadacitinib aus dem Jahr 2022 (Patienten ab 12 Jahren), Abrocitinib aus dem Jahr 2022 und Tralokinumab aus den Jahren 2022 (Erwachsene) und 2023 (Jugendliche) [91-97].

Die Beschlüsse zu Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib und Tralokinumab beziehen sich auf die Festlegung der Patientenzahlen in den Beschlüssen zu Dupilumab für Erwachsene bzw. Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [91, 96]. Grundlage der Angabe der Patientenzahlen in diesen Verfahren waren die durch den Hersteller vorgelegten Krankenkassen-Routinedatenanalysen, die unter Abschnitt 3.2.3 bereits kurz diskutiert wurden [73, 74]

Das Vorgehen des Herstellers zur Herleitung der Zielpopulation wird an dieser Stelle kurz beschrieben. Zunächst wurden Patienten mit gesicherter AD-Diagnose ermittelt. In einem nächsten Schritt wurden rezeptpflichtige indikationsspezifische Arzneimittelverordnung dieser Patienten mit AD untersucht. Hierbei wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen Diagnosestellung und Verordnung im gleichen Quartal erfolgten. Patienten ohne Arzneimittelverordnung ordnete der Hersteller als Patienten mit leichtem Krankheitsverlauf ein. Auf Basis der Arzneimittelverordnungen wurden die Patienten bestimmten Therapieverläufen zugeordnet, auf dessen Basis der Hersteller diejenigen Patienten identifiziert, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Der Einsatz von Systemtherapeutika bzw. einer Therapieeskalation gilt als Kriterium für eine angenommene mittelschwere-schwere AD. Schließlich wurde die Anzahl der Patienten auf die gesamte GKV-Population hochgerechnet und nach Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppe standardisiert [73, 74].

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, wurde eine Zielpopulation von 52.000 GKV-Patienten ermittelt [91-94]. Für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, wurde eine Zielpopulation von 5.300–10.600 GKV-Patienten ermittelt [95, 96]. Der Anteil an Patienten mit einem Körpergewicht von unter 40 kg ist dabei vernachlässigbar. Gemäß der KiGGS-Erhebung zum Körpergewicht bei Jugendlichen (2003-2006) sind lediglich die Jahrgänge der 12-jährigen und 13-jährigen Patienten betroffen. Der Anteil an 12- und 13-jährigen Jungen unter 40 kg Körpergewicht beträgt demnach zwischen 25 % und 50 % bzw. zwischen 10 % und 25 %. Der Anteil an 12- und 13-jährigen Mädchen unter 40 kg Körpergewicht beträgt ca. 25 % bzw. ca. 10 %.

Im frühen Nutzenbewertungsverfahren zu Upadacitinib, wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, gemeinsam bewertet. Für die Angabe der Patientenzahl für die gesamte Zielpopulation wurden die Patientenzahlen für Erwachsene und Jugendliche aus den vorherigen Beschlüssen in dieser Indikation auf 57.300–62.600 Patienten summiert [97].

Almirall sieht die Herleitung der GKV-Zielpopulation aus den Verfahren zu Dupilumab als insgesamt plausibel an und schätzt die Größe der gesamten Zielpopulation im Anwendungsgebiet, analog zum Verfahren zu Upadacitinib, auf 57.300–62.600 Patienten. Die Daten beruhen dabei auf Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Gesundheitssystem und in Behandlung befanden. Es ist davon auszugehen, dass sich die Patientenzahlen erhöhen werden, da nun wirksamere Therapien neue Optionen für die Patienten darstellen, die aufgrund von negativen Therapieerfahrungen sich einer Behandlung entzogen haben. So rechnet der TK-Report aus dem Jahr 2021 allein mit 287.000 Erwachsenen, die potenziell Kandidaten für eine Systemtherapie sind [98]. Die jüngste Berichterstattung zeigt ebenfalls einen Anstieg der Fallzahlen, die auch für einen Zulauf der Patienten ins Gesundheitssystem und somit in die Therapie stehen können [99].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: 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
Lebrikizumab (Ebglyss®)	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	Nicht belegt.	57.300–62.600

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Herleitung der Größe der Zielpopulation basiert auf den bisherigen G-BA Beschlüssen im Anwendungsgebiet der AD zu Abrocitinib, Baricitinib, Dupilumab, Tralokinumab sowie Upadacitinib [91-97].

Das Ausmaß des Zusatznutzens ergibt sich aus den in Modul 4A dargestellten Ergebnissen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes der atopischen Dermatitis sowie zum therapeutischen Bedarf wurde Quellen entnommen, die aus einer orientierenden Literaturrecherche stammen. Dabei wurde in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed gesucht. Die Angaben zur Größe der Zielpopulation wurde den Beschlüssen des G-BA und der zusammenfassenden Dokumentation zu Verfahren der frühen Nutzenbewertung in der Indikation atopische Dermatitis entnommen.

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. *J Allergy Clin Immunol*; 118(1):152-69.
2. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Valle GA, Barbarot S, et al. (2022): EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clbm6nh6x07tw0d3qtyb1ukrt-0-atopic-eczema-gl-full-version-dec-2022.pdf>.
 3. AWMF (2023): S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]. [Zugriff: 04.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf.
 4. Hamilton JD, Harel S, Swanson BN, Brian W, Chen Z, Rice MS, et al. (2021): Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. *Clin Exp Allergy*; 51(7):915-31.
 5. Bao K, Reinhardt RL (2015): The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*; 75(1):25-37.
 6. Junttila IS (2018): Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front Immunol*; 9:888.
 7. Jin J, Sunusi S, Lu H (2022): Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are important in typical type 2 immune-mediated diseases and an essential therapeutic target. *J Int Med Res*; 50(1):3000605211053156.
 8. Napolitano M, di Vico F, Ruggiero A, Fabbrocini G, Patrino C (2023): The hidden sentinel of the skin: An overview on the role of interleukin-13 in atopic dermatitis. *Front Med (Lausanne)*; 10:1-7.
 9. Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N, et al. (2019): Atopic Dermatitis Is an IL-13-Dominant Disease with Greater Molecular Heterogeneity Compared to Psoriasis. *J Invest Dermatol*; 139(7):1480-9.
 10. La Grutta S, Richiusa P, Pizzolanti G, Mattina A, Pajno GB, Citarrella R, et al. (2005): CD4(+)IL-13(+) cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children. *Allergy*; 60(3):391-5.
 11. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. (2012): Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 130(6):1344-54.
 12. Bieber T (2020): Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*; 75(1):54-62.
 13. Furue M, Ulzii D, Nakahara T, Tsuji G, Furue K, Hashimoto-Hachiya A, et al. (2020): Implications of IL-13R alpha 2 in atopic skin inflammation. *Allergol Int*; 69(3):412-6.
 14. Lupardus PJ, Birnbaum ME, Garcia KC (2010): Molecular basis for shared cytokine recognition revealed in the structure of an unusually high affinity complex between IL-13 and IL-13Ralpha2. *Structure*; 18(3):332-42.
 15. Furue M (2020): Regulation of Filaggrin, Loricrin, and Involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic Implications in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*; 21(15):1-25.
 16. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M (2021): Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*; 22(8):1-16.
 17. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. (2003): Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*; 171(6):3262-9.

18. Albanesi C, Fairchild HR, Madonna S, Scarponi C, De Pita O, Leung DY, et al. (2007): IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF-alpha- and IFN-gamma-induced beta-defensin expression through STAT-6, suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1, and SOCS-3. *J Immunol*; 179(2):984-92.
19. Leung DY, Guttman-Yassky E (2014): Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*; 134(4):769-79.
20. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH (2017): Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*; 13(5):425-37.
21. 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):1-11.
22. Kim Y, Lim KM (2021): Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res*; 44(1):36-48.
23. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY (2020): Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*; 21(8):1-14.
24. Hrestak D, Matijasic M, Cipicic Paljetak H, Ledic Drvar D, Ljubojevic Hadzavdic S, Peric M (2022): Skin Microbiota in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*; 23(7)
25. Thomsen SF (2014): Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy*; 2014:354250.
26. Rinaldi G (2019): The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms. *Dermatol Pract Concept*; 9(2):90-7.
27. Avena-Woods C (2017): Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*; 23(8):115-23.
28. Werfel T (2009): The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*; 129(8):1878-91.
29. Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nogales K, Cardinale I, et al. (2011): Non-lesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*; 127(4):954-64. e1-4.
30. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI (2023): Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol*; 151(5):1155-62.
31. Silverberg JI (2019): Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 123(2):144-51.
32. AWMF (2023): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen. [Zugriff: 05.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027check-erwachs_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf.
33. AWMF (2023): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Jugendlichen. [Zugriff: 05.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027check-jugend_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf.

34. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, Leshem YA, Jacobson M, Simpson EL (2022): The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide. *Dermatitis*; 33(3):187-92.
35. Kido-Nakahara M, Nakahara T, Yasukochi Y, Ulzii D, Furue M (2020): Patient-Oriented Eczema Measure score: A Useful Tool for Web-Based Surveys in Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*; 100(10):adv00159.
36. Lewis V, Finlay AY (2004): 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Invest Dermatol Symp Proc*; 9(2):169-80.
37. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: August 2023 [Zugriff: 14.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: August 2023 [Zugriff: 14.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Leo Pharma A/S (2021): Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 28.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Lobefaro F, Gualdi G, Di Nuzzo S, Amerio P (2022): Atopic Dermatitis: Clinical Aspects and Unmet Needs. *Biomedicines*; 10(11):1-13.
41. Almirall S.A. (2023): Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Ebglyss 250 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 23.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Ferrucci SM, Tavecchio S, Marzano AV, Buffon S (2023): Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 13(5):1071-81.
43. 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. *J Invest Dermatol*; 135(4):984-91.
44. Augustin M, Misery L, von Kobyletzki L, Armario-Hita JC, Mealing S, Redding M (2022): Unveiling the true costs and societal impacts of moderate-to-severe atopic dermatitis in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 36 (Suppl 7):3-16.
45. Dermapharm AG (2004): Hydrocutan® Creme 1 %; Fachinformation. Stand: November 2018 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>].
46. Viatris Healthcare GmbH (2002): Elidel® 10 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: Dezember 2022 [Zugriff: 08.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ (2006): Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*; 54(1):1-15.
48. Pfizer Pharma GmbH (1991): Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: 08.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Ratiopharm GmbH (2000): Azathioprin-ratiopharm dura N 25 mg/50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 08.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Novartis Pharma GmbH (1993): Sandimmun® Optoral 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 01.06.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. TEVA GmbH (2007): Ciclosporin Pro; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 02.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

52. Mylan Germany GmbH (2008): Ciclosporin dura Weichkapseln; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: <https://www.fachinfo.de>]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Eli Lilly Nederland (2017): Olumiant® 1 mg / 2 mg/4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 29.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. Pfizer Europe MA EEIG (2021): Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2023 [Zugriff: 29.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
55. AbbVie Deutschland GmbH (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2023 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Klein B, Treudler R, Simon JC (2022): JAK-Inhibitoren in der Dermatologie – kleine Moleküle, große Wirkung? (JAK-Inhibitoren in der Dermatologie - kleine Moleküle, grosse Wirkung? Übersicht über Wirkmechanismus, Studienergebnisse und mögliche unerwünschte Wirkungen.). J Dtsch Dermatol Ges; 20(1):19-25.
57. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ (2017): JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov; 17(1):843-62.
58. Pfizer Pharma GmbH Galapagos NV Lilly Deutschland G, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Pfizer Pharma GmbH (2023): Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken für maligne Erkrankungen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolie und Mortalität in Zusammenhang mit der Anwendung von Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKi). [Zugriff: 18.04.2023]. URL: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Arzneimittelkommission/PDF/Rote_Hand_Briefe/23_12_RHB_Januskinase.pdf.
59. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) EMA (2023): Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data: Janus Kinase inhibitors (JAKi). [Zugriff: 12.04.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-assessment-report_en.pdf.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift zum Beratungsgespräch 2023-B-139 - vertraulich.
61. Aszodi N, Thurau S, Seegräber M, de Bruin-Weller M, Wollenberg A (2019): Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. J Dtsch Dermatol Ges; 17(5):488-91.
62. Zhang Y, Jing D, Cheng J, Chen X, Shen M, Liu H (2022): The efficacy and safety of IL-13 inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Front Immunol; 13:923362.
63. Worm M, Simpson EL, Thaci D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. (2020): Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol; 156(2):131-43.
64. Johansson EK, Brenneche A, Trangbaek D, Stelmaszuk MN, Freilich J, Anderson CD (2022): Treatment Patterns among Patients with Atopic Dermatitis in Secondary Care: A National, Observational, Non-interventional, Retrospective Study in Sweden. Acta Derm Venereol; 102:adv00774.

65. Pino Lopez J, Kromer C, Herr R, Schmieder A, Bayerl C, Schaarschmidt ML (2021): Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in patients with atopic dermatitis: a retrospective study of adult outpatients. *Eur J Dermatol*; 31(2):233-8.
66. Stölzl D, Sander N, Heratizadeh A, Haufe E, Harder I, Abraham S, et al. (2022): Real-world data on the effectiveness, safety and drug survival of dupilumab: an analysis from the TREATgermany registry. *Br J Dermatol*; 187(6):1022-4.
67. Stein Gold L, Thaci D, Thyssen JP, Gooderham M, Laquer V, Moore A, et al. (2023): Safety of Lebrikizumab in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Integrated Analysis of Eight Clinical Trials. *Am J Clin Dermatol*; 24(4):595-607.
68. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J, et al. (2023): Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). *JAMA Dermatol*; 159(2):182-91.
69. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaci D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, et al. (2023): Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*; 388(12):1080-91.
70. Schmitt J (2011): Versorgungsforschung am Beispiel Neurodermitis. *Hautarzt*; 62(3):178-88.
71. Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M (2017): Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 31(1):151-7.
72. 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.
73. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dupilumab (Dupixent®), Modul 3A. [Zugriff: 22.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2203/2017-12-01_Modul3A_Dupilumab.pdf.
74. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dupilumab (Dupixent®), Modul 3C. [Zugriff: 22.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3301/2019-08-28_Modul3C_Dupilumab.pdf.
75. Grobe T, Steinmann S, Szecsenyi J (2018): Arztreport 2018. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse - Band 7. . [Zugriff: 19.05.2023]. URL: <https://www.barmer.de/resource/blob/1027234/08f7b513fdb6f06703c6e9765ee9375f/barmer-arztreport-2018-schriftenreihe-band-7-data.pdf>.
76. Lilly Deutschland GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V. Baricitinib (Olumiant®), Modul 3A. . [Zugriff: 19.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4140/2020-11-16_Modul3A_Baricitinib.pdf.
77. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K (2021): Neurodermitisreport. Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2016 bis 2019. [Zugriff: 19.05.2023]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2099726/179615dc18521208dce8c3c1992e776a/neurodermitisreport-2021-langfassung-data.pdf>.
78. Hagenström K, Sauer K, Mohr N, Dettmann M, Glaeske G, Petersen J, et al. (2021): Prevalence and Medications of Atopic Dermatitis in Germany: Claims Data Analysis. *Clin Epidemiol*; 13:593-602.

79. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schäfer I (2011): Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol*; 165(4):865-73.
80. Zander N, Augustin M, Reinert R, Schäfer I (2020): Atopic dermatitis shows significant cutaneous comorbidity: results from large-scale investigations in the working population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(1):135-41.
81. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Ergebnisse der Studie Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt*; 56(5-6):698-706.
82. 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):3-18.
83. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. (2018): Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*; 73(6):1284-93.
84. 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.
85. Andersen L, Nyeland ME, Nyberg F (2020): Higher self-reported severity of atopic dermatitis in adults is associated with poorer self-reported health-related quality of life in France, Germany, the U.K. and the U.S.A. *Br J Dermatol*; 182(5):1176-83.
86. 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.
87. Heratizadeh A, Haufe E, Stölzl D, Abraham S, Heinrich L, Kleinheinz A, et al. (2020): Baseline characteristics, disease severity and treatment history of patients with atopic dermatitis included in the German AD Registry TREATgermany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(6):1263-72.
88. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. (1995): International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*; 8(3):483-91.
89. Robert Koch Institut (2015): Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Gesundheit in Deutschland. [Zugriff: 23.05.2023]. URL: <https://www.gbe-bund.de/pdf/GESBER2015.pdf>.
90. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. [Zugriff: 23.05.2023]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!v=2>.
91. 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: 23.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische

- Dermatitis). [Zugriff: 18.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599_BAnz.pdf.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abrocitinib (Atopische Dermatitis). [Zugriff: 13.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_BAnz.pdf.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tralokinumab (Atopische Dermatitis) [Zugriff: 23.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5226/2022-01-06_AM-RL-XII_Tralokinumab_D-710_BAnz.pdf.
95. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tralokinumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 12 bis 17 Jahre). [Zugriff: 23.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6007/2023-05-12_AM-RL-XII_Tralokinumab_D-888.pdf.
96. 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: 27.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 14.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5283/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_BAnz.pdf.
98. Matthias Augustin GG, Kristina Hagenström (2021): Neurodermitisreport. [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2099726/331f1cf57394d21374b74aed5b7effc5/neuro-dermitisreport-2021-langfassung---nicht-barrierefrei-data.pdf>.
99. BARMER GEK (2023): BARMER-Atlas – Neurodermitis-Fälle nehmen deutlich zu. [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://www.barmer.de/presse/presseinformationen/pressearchiv/immer-mehr-neurodermitis-faelle-1234038>.

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 3-5 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.

Vorbetrachtungen

Atopische Dermatitis (AD) ist eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Daher wird sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel Lebrikizumab (Ebglyss®) als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer Dauertherapie ausgegangen. Die Kosten der Therapien werden dementsprechend für den Zeitraum von einem Jahr ausgewiesen.

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lebrikizumab (Ebglyss®) Fertigspritzen / Fertigpens	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Zyklisch 1-mal alle 4 Wochen	13	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen / Fertigpens	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Zyklisch 1-mal alle 2 Wochen	26,1	1 Tag
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Lebrikizumab

Lebrikizumab (Ebglyss®) wird zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren und einem

Körpergewicht von mindestens 40 kg angewendet, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Lebrikizumab in Tabelle 3-5 basieren auf der Fachinformation von Lebrikizumab (Ebglyss®) [1]. Dementsprechend wird Lebrikizumab in der Erhaltungsphase einmal alle 4 Wochen verabreicht, was zu 13 Behandlungen pro Patient pro Jahr führt. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlungsdauer als ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Folglich ergeben sich insgesamt 13 Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit Lebrikizumab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dupilumab

Dupilumab (Dupixent®) wird u. a. angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [2, 3]. Dupilumab ist außerdem zur Behandlung der AD bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahren zugelassen. Im Folgenden werden entsprechend dem Anwendungsgebiet von Lebrikizumab ausschließlich die Angaben für Patienten ab 12 Jahren aus den Fachinformationen für Dupilumab berücksichtigt.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Dupilumab in Tabelle 3-5 basieren auf den Fachinformationen von Dupilumab (Dupixent®) [2, 3]. Dementsprechend wird Dupilumab einmal alle 2 Wochen verabreicht, was zu 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr führt. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlungsdauer als ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Folglich ergeben sich insgesamt 26,1 Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit Dupilumab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lebrikizumab (Ebglyss®) Fertigspritzen / Fertigpens	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittel- schwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Zyklisch 1-mal alle 4 Wochen	13 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen / Fertigpens	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittel- schwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Zyklisch 1-mal alle 2 Wochen	26,1 Tage
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lebrikizumab (Ebglyss®) Fertigspritzen / Fertipens	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	13 Tage	250 mg ($\hat{=}$ 1 Fertigspritze / Fertipens à 250 mg)	3.250 mg ($\hat{=}$ 13 Fertigspritzen / Fertipens à 250 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen / Fertipens	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26,1 Tage	200–300 mg ($\hat{=}$ 1 Fertigspritze / Fertipens à 200 mg oder 1 Fertigspritze / Fertipens à 300 mg)	5.220–7.830 mg ($\hat{=}$ 26,1 Fertigspritzen / Fertipens à 200 mg oder 26,1 Fertigspritzen / Fertipens à 300 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient aus Tabelle 3-7 notwendigen Angaben zur Dosierung basieren auf den Angaben der entsprechenden Fachinformation zu Dupilumab

[2, 3] und der Fachinformation zu Lebrikizumab (Ebglyss®) [1] und wurden mit den Angaben zur Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr aus Tabelle 3-5 zusammengeführt.

Dosisanpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten bleiben bei der Berechnung des Jahresverbrauchs unberücksichtigt, da diese patientenindividuell erfolgen und gemäß Beschlusspraxis des G-BA im Rahmen einer kontinuierlichen Therapie bei der Berechnung zu vernachlässigen sind. Der Jahresverbrauch pro Patient wird in Milligramm und in Anzahl Fertigspritzen / Fertigpens angegeben [4].

Zu bewertendes Arzneimittel

Lebrikizumab

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe von Lebrikizumab aus Tabelle 3-7 wurden der Fachinformation zu Lebrikizumab (Ebglyss®) entnommen [1]. Lebrikizumab wird in der Erhaltungsphase einmal alle 4 Wochen injiziert und die empfohlene Dosis pro Gabe beträgt 250 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich somit pro Patient ein Verbrauch von 3.250 mg (= 13 Behandlungen × 250 mg), was 13 Fertigspritzen bzw. Fertigpens à 250 mg entspricht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dupilumab

Die empfohlene Dosis von Dupilumab aus Tabelle 3-7 ist der Fachinformation zu Dupilumab (Dupixent®) [2, 3] entnommen. Demnach beträgt die Dosierung pro Gabe für Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren und unter 60 kg Körpergewicht 200 mg alle 2 Wochen. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich somit pro Patient ein Verbrauch von 5.220 mg (= 26,1 Behandlungen × 200 mg) was 26,1 Fertigspritzen bzw. Fertigpens à 200 mg entspricht.

Die Dosierung für Erwachsene und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren und über 60 kg Körpergewicht beträgt 300 mg alle 2 Wochen. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich somit ein Verbrauch pro Patient von 7.830 mg (= 26,1 Behandlungen × 300 mg) was 26,1 Fertigspritzen bzw. Fertigpens à 300 mg entspricht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-8 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 3-8: 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		
Lebrikizumab (Ebglyss®) Fertigspritzen / Fertigpens	Ebglyss®, 250 mg 2 Inj.-Lsg. i.e. Fertigpen (N1) ^{c)} PZN: 18070691, AVP: 2.227,14 €	2.012,74 € [2,00 € ^{a)} ; 212,40 € ^{b)}]
	Ebglyss®, 250 mg 2 Inj.-Lsg. i.e. Fertigspr. (N1) ^{c)} PZN: 18070716, AVP: 2.227,14 €	
	Ebglyss®, 250 mg 3 Inj.-Lsg. i.e. Fertigpen (N3) ^{c)} PZN: 18762874, AVP: 3.311,89 €	2.991,29 € [2,00 € ^{a)} ; 318,60 € ^{b)}]
	Ebglyss®, 250 mg 3 Inj.-Lsg. i.e. Fertigspr. (N3) ^{c)} PZN: 18762880, AVP: 3.311,89 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen / Fertigpens	Dupixent®, 200 mg 6 Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr.m.Sich.Sys. (N3) PZN: 14350123, AVP: 3.990,65 €	3.603,60 € [2,00 € ^{a)} ; 385,05 € ^{b)}]
	Dupixent®, 300 mg 6 Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr.m.Sich.Sys. (N3) PZN: 12727291, AVP: 3.990,65 €	3.603,60 € [2,00 € ^{a)} ; 385,05 € ^{b)}]
Stand Lauer-Taxe: 15.11.2023 a): Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V b): Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V c): Die N-Kennzeichnung gilt ab Februar 2024 PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-8 dargestellten Preisinformationen und Herstellerabschläge des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind der Lauer-Taxe

entnommen und wurden am 15.11.2023 abgerufen. Tabelle 3-8 bildet den Apothekenverkaufspreis (AVP) (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Sofern zutreffend, wurden folgende Herstellerrabatte von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V (12 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für patentfreie und wirkstoffgleiche, nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt).

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden nur die in der Lauer-Taxe gelisteten und im Verkehr befindlichen Packungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Packungsgröße und Darreichungsform berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die Packung bzw. Packungskombinationen verwendet, die aus GKV-Sicht den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten abbildet.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel

Tabelle 3-9: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient ⁴	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lebrikizumab (Ebglyss®) Fertigspritzen / Fertigpens	Ebglyss®, 250 mg 3 Inj.-Lsg. i.e. Fertigpen (N3) ^{c)} PZN: 18762874, AVP: 3.311,89 €	2.991,29 €	13 Fertigspritzen / Fertigpens (≙ 4,33 Packungen)	12.962,26 €
	Ebglyss®, 250 mg 3 Inj.-Lsg. i.e. Fertigspr. (N3) ^{c)} PZN: 18762880, AVP: 3.311,89 €			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen / Fertigpens	Dupixent®, 200 mg 6 Inj.Lsg.i.e.Fertigspr.m. Sich.Sys. (N3) PZN: 14350123, AVP: 3.990,65 €	3.603,60 €	26,1 Fertigspritzen / Fertigpens (≙ 4,35 Packungen)	15.675,66 €
	Dupixent®, 300 mg 6 Inj.Lsg.i.e.Fertigspr.m. Sich.Sys. (N3) PZN: 12727291, AVP: 3.990,65 €			
Stand Lauer-Taxe: 15.11.2023 a): Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V b): Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V c): Die N-Kennzeichnung gilt ab Februar 2024 PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis				

⁴ Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lebrikizumab (Ebglyss®) Fertigspritzen / Fertipens	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen / Fertipens	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0

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

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

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

Nicht zutreffend, da keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lebrikizumab (Ebglyss®) Fertigspritzen / Fertigpens	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen / Fertigpens	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lebrikizumab (Ebglyss®) Fertigspritzen / Fertigpens	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	12.962,26 €	0 €	0 €	12.962,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen / Fertigpens	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	15.675,66 €	0 €	0 €	15.675,66 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Anzahl an zugelassenen Therapien für AD hat in den letzten Jahren zugenommen. Mit der Zulassung von Dupilumab als erstem Biologikum im Jahr 2017 wurde ein deutlicher Fortschritt gegenüber den bis dahin eingesetzten Therapien wie Ciclosporin erreicht. Derweil wurde die Zulassung von Dupilumab auf Jugendliche und Kinder ausgeweitet. Die Verordnungen haben sich gemäß dem hohen Versorgungsbedarf stark entwickelt [5].

Mittlerweile sind außerdem drei Vertreter der JAK-Inhibitoren zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD zugelassen. Upadacitinib wird für Erwachsene und Jugendliche empfohlen und ist auch für Patienten ab 12 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer AD zugelassen. Abrocitinib wird nur für Erwachsene empfohlen und ist in Deutschland nur für Erwachsene zugelassen. Baricitinib ist für Patienten ab 2 Jahren zugelassen [6-8]. Alle drei JAK-Inhibitoren sind kontraindiziert während der Schwangerschaft und Stillzeit. Abrocitinib und Upadacitinib sind außerdem kontraindiziert bei aktiven schwerwiegenden Infektionen und schweren Leberfunktionsstörungen [6-8].

Für alle JAK-Inhibitoren, die bei entzündlichen und dermatologischen Erkrankungen eingesetzt werden, d. h. einschließlich Baricitinib, Upadacitinib und Abrocitinib wurde im März 2023 ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht. Hintergrund sind Sicherheitsbedenken bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren [9].

Laut Rote-Hand-Brief soll daher bei folgenden Patientengruppen JAK-Inhibitoren nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneteren Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:

- Im Alter von 65 Jahren oder älter
- Raucher oder ehemalige Langzeitraucher
- Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen

Bei Patienten mit anderen als den oben aufgeführten Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) sollten JAK-Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden und die Dosierungsempfehlungen wurden für bestimmte Patientengruppen mit Risikofaktoren überarbeitet. Demnach kommen die JAK-Inhibitoren nur für einen Teil der Zielpopulation von Lebrikizumab in Frage. Ob und wie sich die Sicherheitshinweise auf die Verordnungsanteile der JAK-Inhibitoren auswirken wird, ist derzeit noch nicht absehbar.

Seit 2021 (Erwachsene) bzw. 2022 (Jugendliche ab 12 Jahren) ist außerdem der IL-13-Antikörper Tralokinumab zu Behandlung der mittelschweren bis schweren AD zugelassen.

Es ist davon auszugehen, dass die Wahl des spezifischen Wirkstoffes durch den Arzt in der klinischen Praxis u. a. nach der Datenlage zur Wirksamkeit und dem spezifischen Sicherheitsprofil erfolgt.

Kontraindikationen

Für Lebrikizumab ist davon auszugehen, dass alle Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, für die eine systemische Therapie angezeigt ist, grundsätzlich für eine Therapie mit Lebrikizumab in Betracht kommen. Für Lebrikizumab bestehen bis auf Unverträglichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile laut Fachinformation keine Gegenanzeigen [1].

Abbruchraten

In den Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 betrug der Anteil der Patienten, die die Therapie mit Lebrikizumab vorzeitig bis Woche 16 abbrechen, 7,1 % bzw. 7,8 % [10, 11]. Ein Teil der Therapieabbrüche stand allerdings im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie, so dass im klinischen Alltag von einer geringeren Abbruchrate auszugehen ist.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil von Lebrikizumab unterhalb der Größe der Zielpopulation liegen wird.

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.

Zum jetzigen Zeitpunkt kann noch keine Prognose zu den erwarteten Versorgungsanteilen abgegeben werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Informationen zu den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln inklusive Behandlungsmodus und Verbrauch wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen, die über www.fachinfo.de recherchiert wurden. Zudem wurden frühere Beschlüsse und deren Tragende Gründe auf der Website des G-BA (<https://www.g-ba.de/>) berücksichtigt.

Die Informationen zu Kosten und Packungsgrößen der Arzneimittel entstammen der Datenbank des ABDA-Artikelstamms und entsprechen dem Stand vom 15.11.2023.

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. Almirall S.A. (2023): Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Ebglyss 250 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 23.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: August 2023 [Zugriff: 14.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: August 2023 [Zugriff: 14.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). [Zugriff: 21.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8572/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_TrG.pdf.
5. Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (2022): Arzneiverordnungs-Report 2022. Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer.

6. Eli Lilly Nederland (2017): Olumiant® 1 mg / 2 mg/4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 29.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Pfizer Europe MA EEIG (2021): Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2023 [Zugriff: 29.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. AbbVie Deutschland GmbH (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2023 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Pfizer Pharma GmbH Galapagos NV Lilly Deutschland G, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Pfizer Pharma GmbH (2023): Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken für maligne Erkrankungen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolie und Mortalität in Zusammenhang mit der Anwendung von Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKi). [Zugriff: 18.04.2023]. URL: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Arzneimittelkommission/PDF/Rote_Hand_Briefe/23_12_RHB_Januskinase.pdf.
10. Eli Lilly and Company (2022): Clinical Study Report J2T-DM-KGAB/DRM06-AD04 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - vertraulich.
11. Eli Lilly and Company (2022): Full Clinical Study Report Study J2T-DM-KGAC - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - vertraulich.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Aus der Fachinformation für Lebrikizumab ergeben sich folgende relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [1]:

Ebglyss 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.

Dosierung

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.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Dosis so bald wie möglich nachgeholt werden. Danach sollte die Dosisgabe zum nächsten geplanten Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

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

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

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 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.

Gegenanzeigen

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

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

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

Überempfindlichkeit

Wenn eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss Lebrikizumab abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Konjunktivitis

Bei Patienten, die mit Lebrikizumab behandelt werden und eine Konjunktivitis entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, ist eine ophthalmologische Abklärung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Helminthosen

Patienten mit bekannten Helminthosen wurden von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob Lebrikizumab die Immunantwort gegen Helminthosen durch Hemmung der IL-13-Signalübertragung beeinflusst.

Patienten mit vorbestehenden Helminthosen sollten vor Beginn der Lebrikizumab-Therapie behandelt werden. Wenn Patienten während der Lebrikizumab-Therapie infiziert werden und nicht auf eine Behandlung mit Anthelminthika ansprechen, sollte die Lebrikizumab-Therapie unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Impfungen

Vor Beginn der Therapie mit Lebrikizumab wird die Durchführung aller altersgemäßen Impfungen gemäß den aktuellen Impfrichtlinien empfohlen. Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Lebrikizumab verabreicht werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind. Die Immunantwort auf Totimpfstoffe wurde bei einem Diphtherie-Tetanus-Pertussis (azellulär)-Kombinationsimpfstoff (Tdap) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff untersucht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung von Lebrikizumab mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen wurde nicht untersucht. Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Lebrikizumab verabreicht werden.

Totimpfstoffe

Die Immunantworten auf Totimpfstoffe wurden in einer Studie untersucht, in der erwachsene Patienten mit atopischer Dermatitis mit 500 mg Lebrikizumab in Woche 0 und 2 gefolgt von 250 mg Lebrikizumab alle zwei Wochen behandelt wurden. Nach 12-wöchiger Verabreichung von Lebrikizumab wurden die Patienten mit einem Diphtherie-Tetanus-Pertussis(azellulär)-Kombinationsimpfstoff (Tdap) (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden 4 Wochen später untersucht. Die Antikörperantworten auf beide Totimpfstoffe waren durch die gleichzeitige Behandlung mit Lebrikizumab nicht negativ beeinflusst. In der Studie wurden keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den Totimpfstoffen und Lebrikizumab festgestellt. Daher können Patienten, die Lebrikizumab erhalten, gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Für Informationen zu Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Begleittherapien

Da Lebrikizumab ein monoklonaler Antikörper ist, sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu erwarten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lebrikizumab 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). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Lebrikizumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lebrikizumab in die Muttermilch übergeht oder nach der Einnahme systemisch absorbiert wird. Es ist bekannt, dass mütterliches IgG in der Muttermilch vorhanden ist. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Lebrikizumab 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 haben keine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

In klinischen Studien wurden intravenöse Einzeldosen von bis zu 10 mg/kg und subkutane Mehrfachdosen von bis zu 500 mg ohne dosislimitierende Toxizität an Menschen verabreicht. Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Lebrikizumab-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und sofort eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

Liste der sonstigen Bestandteile

- Histidin
- Essigsäure 99 %
- Saccharose
- Polysorbat 20
- Wasser für Injektionszwecke

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit***Ebglyss® 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze***

3 Jahre

Ebglyss® 250 mg Injektionslösung im Fertigpen

2 Jahre

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss Ebglyss® innerhalb von 7 Tagen (bis zu 30 °C) verwendet oder verworfen werden. Nach der Lagerung außerhalb des Kühlschranks nicht wieder in den Kühlschrank geben.

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***Ebglyss® 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze***

2 ml Lösung in einer 2,25 ml-Klarglas-Fertigspritze (Glastyp 1) mit kleinem Rundflansch mit integrierter („staked“) 27-Gauge-Dünnwand-Kanüle (12,7 mm) aus rostfreiem Stahl,

verschlossen mit einem laminierten Kolben aus Bromobutylelastomer, versehen mit einem starren Nadelschutz und montiert in einer passiven Sicherheitsvorrichtung.

Ebglyss® 250 mg Injektionslösung im Fertigpen

2 ml Lösung in einer 2,25 ml-Klarglas-Spritze (Glastype 1) in einem Fertigpen mit extrakleinem Rundflansch mit integrierter („staked“) 27-Gauge-Dünnwand-Kanüle (8 mm) aus rostfreiem Stahl, verschlossen mit einem laminierten Kolben aus Bromobutylelastomer und versehen mit einem starren Nadelschutz.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ausführliche Anweisungen für die Verabreichung von Ebglyss in einer Fertigspritze oder in einem Fertigpen sind am Ende der Packungsbeilage angeführt.

Die Lösung sollte eine klare bis schillernde, farblose bis leicht gelbliche oder leicht bräunliche Lösung und frei von sichtbaren Partikeln sein. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, darf sie nicht verwendet werden.

Vor der Injektion von Ebglyss® die 250-mg-Fertigspritze oder den Fertigpen aus dem Kühlschrank nehmen und 45 Minuten lang Raumtemperatur annehmen lassen.

Die Fertigspritze oder den Fertigpen vor hohen Temperaturen und direktem Sonnenlicht schützen. Nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Im vorliegenden Dossier wird formal kein Zusatznutzen beansprucht. Somit liegen auch keine abweichenden Anforderungen vor.

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.

Ebglyss® unterliegt der Verschreibungspflicht [1].

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

Im vorliegenden Dossier wird formal kein Zusatznutzen beansprucht. Somit liegen auch keine abweichenden Anforderungen vor

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

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

Der EPAR für Lebrikizumab (Ebglyss®) enthält keinen Anhang IV. Es bestehen somit keine weiteren Anforderungen [1].

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

Im vorliegenden Dossier wird aus formal kein Zusatznutzen beansprucht. Demnach bestehen auch keine bestehen auch keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) und im EPAR beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind nachfolgend tabellarisch beschrieben [2].

Tabelle 3-14: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risiko-minimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine	-	-
Wichtige potenzielle Risiken		
Keine	-	-
Fehlende Informationen		
Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen	- Abschnitt 4.6 der Fachinformation - Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation	Keine
Langzeitsicherheit von Lebrikizumab	Keine	Keine

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

Im vorliegenden Dossier wird formal kein Zusatznutzen beansprucht. Somit liegen auch keine abweichenden Anforderungen vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Im vorliegenden Gründen wird formal kein Zusatznutzen beansprucht. Somit liegen auch keine abweichenden Anforderungen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle wurde die aktuelle Fachinformation und Produktinformation von Ebglyss® und der EPAR 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. Almirall S.A. (2023): Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Ebglyss 250 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 23.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2023): Assessment report Ebglyss International non-proprietary name: Lebrikizumab Procedure No. EMEA/H/C/005894/0000. [Zugriff: 27.11.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebglyss-epar-public-assessment-report_en.pdf.

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

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

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

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Lebrikizumab (Ebglyss®) hat den Stand November 2023 [1]

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

Es wurden keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen identifiziert, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM (Stand: 4. Quartal 2023) abgebildet sind. Demzufolge fallen im Rahmen der Anwendung von Ebglyss® gegenwärtig keine weiteren ärztlichen Leistungen an.

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

Es wurde die EBM-Version vom 4. Quartal 2023 herangezogen [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Almirall S.A. (2023): Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Ebglyss 250 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 23.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2023): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2023. [Zugriff: 27.10.2023]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2023.pdf.