

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nemolizumab (Nemluvio®)

Galderma Laboratorium GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ARCADIA 1 und ARCADIA 2	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HADS-A	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score</i>
HADS-D	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IL	Interleukin
IL-31RA	Interleukin-31-Rezeptor A
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LSMD	LS-Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>)
NRS	numerische Rating-Skala
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PP-NRS	<i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
Q4W	alle 4 Wochen
Q8W	alle 8 Wochen
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SCORAD	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
SD-NRS	<i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i>
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
WPAI:AD	<i>Work Productivity and Activity Impairment Index: Atopic Dermatitis</i>

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Galderma Laboratorium GmbH
Anschrift:	Toulouser Allee 23a 40211 Düsseldorf

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Galderma International
Anschrift:	La Defense 4 - Tour Europlaza 20 Avenue Andre Prothin 92927 Paris La Defense Cedex Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nemolizumab
Handelsname:	Nemluvio®
ATC-Code:	D11AH12
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42676
Pharmazentralnummer (PZN)	19660182
ICD-10-GM-Code	L20.-, L20.0. L20.8, L20.9
Alpha-ID	I28531, I12962, I12968, I12963, I12967, I174747, I19541, I19542, I19546, I19545, I19543, I19544, I5935, I5936, I65205, I9918, I9920, I5932, I5933, I9919, I5934, I97886

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Nemolizumab wird zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren angewendet, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	12.02.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nemolizumab wird zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis angewendet, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	12.02.2025

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	<i>Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)
		<i>Von Galderma herangezogene zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Dupilumab, Abrocitinib und Upadacitinib (30mg), jeweils ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide (<i>Topical Corticosteroids</i>)</p>		

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet ist eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Dupilumab, Abrocitinib und Upadacitinib (30 mg), jeweils ggf. in Kombination mit topischen Kortikosteroiden (*Topical Corticosteroids*, TCS) und/oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI).

In seiner frühen Beratung hat der G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, festgelegt. Die Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schloss der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie aus, da es sich bei diesen Wirkstoffen um neue Therapieoptionen handele, deren Stellenwert noch nicht abschließend beurteilbar sei und darüber hinaus Einschränkungen im Sicherheitsprofil bestünden aufgrund des PRAC-Verfahrens der EMA (vgl. Modul 3 A, Abschnitt 3.1).

Galderma stimmt der Festlegung des G-BA insoweit zu, dass Dupilumab für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Darüber hinaus sieht Galderma unter Berücksichtigung der in § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV definierten Kriterien 1 bis 4 auch die JAK-Inhibitoren Abrocitinib und Upadacitinib (in der Wirkstärke 30 mg) ebenso als zweckmäßige Vergleichstherapien für bestimmte Patienten an:

- Für alle drei Wirkstoffe wurde vom G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen bei erwachsenen Patienten beschlossen, im Falle von Abrocitinib und Upadacitinib (30 mg) ein Zusatznutzen gegenüber Dupilumab. Für Dupilumab besteht darüber hinaus auch ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bei Jugendlichen ab 12 Jahren.
- Alle 3 Wirkstoffe werden gleichberechtigt von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse ist in der S3-Leitlinie zur atopischen Dermatitis aus dem Jahr 2023 abgebildet: Die Leitlinie gibt eine starke Empfehlung („soll“) für die Biologika Dupilumab und Tralokinumab sowie die JAK-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Systemtherapie infrage kommen. Für jugendliche Patienten ab 12 Jahren spricht die Leitlinie eine starke Empfehlung für Dupilumab, Tralokinumab und Upadacitinib aus. Darüber hinaus weist die Leitlinie darauf hin, dass die Auswahl der im Einzelfall bestgeeigneten Substanz patientenindividuell unter Einbeziehung von Risikofaktoren für unerwünschte Ereignisse, Komorbiditäten sowie der Krankheitsschwere und -ausprägung erfolgen soll.
- Alle 3 Wirkstoffe sind bereits seit mehreren Jahren zugelassen (zuletzt Abrocitinib im Dezember 2021) und sind im Versorgungsalltag in Deutschland etabliert. Alle 3 Wirkstoffe haben seit geraumer Zeit ihren Stellenwert in der Therapie der atopischen Dermatitis. Es besteht hinreichend Erfahrung mit den unterschiedlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe, auch in der Langzeitanwendung.

Aufgrund der klinischen Heterogenität der atopischen Dermatitis sowie den unterschiedlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsprofilen von Dupilumab einerseits und den JAK-Inhibitoren andererseits muss die Therapieentscheidung auf Basis patientenindividueller Kriterien, wie dem Vorliegen bestimmter Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie der Krankheitsschwere und dem klinischen Subtyp, getroffen werden. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nemolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet eine **patientenindividuelle Therapie**. Im Rahmen dieser patientenindividuellen Therapie stehen **Dupilumab** für die gesamte Zielpopulation sowie **Abrocitinib und Upadacitinib (30mg)** für Erwachsene zur Auswahl, jeweils ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Nemolizumab ist zugelassen zur Therapie von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Nemolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G2-Antikörper, der spezifisch an den Interleukin-31-Rezeptor A (IL-31RA) bindet und darüber den IL-31-Signalweg inhibiert.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für Nemolizumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet wird aus den patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus den zulassungsbegründenden klinischen Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 abgeleitet.

Beide Phase-III-Studien sind multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien im Parallelgruppendesign, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab im Vergleich zu Placebo in dem bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet über eine Induktionsphase von 16 Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsphase von 32 Wochen nach einer Re-Randomisierung, zeigen. Die Patienten¹ erhielten entweder Nemolizumab oder Placebo, jeweils mit einer topischen Hintergrundtherapie.

In der folgenden Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse aus den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nemolizumab im Vergleich zur Behandlung mit Placebo zusammengefasst.

¹ Im vorliegenden Dossier wird für personenbezogene Bezeichnungen verallgemeinernd das generische Maskulinum verwendet. Dabei werden Personen aller Geschlechter gleichberechtigt angesprochen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ARCADIA 1 und ARCADIA 2

Endpunktkategorie Endpunkt (Angaben jeweils zu Woche 16)		ARCADIA 1	ARCADIA 2
		Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Morbidität		620 vs. 321 Patienten	522 vs. 265 Patienten
PP-NRS	Verbesserung \geq 4	42,7 % vs. 17,8 % RR: 2,41 [1,87; 3,10]; < 0,0001	41,0 % vs. 18,1 % RR: 2,28 [1,73; 2,99]; < 0,0001
	Wert < 2	30,6 % vs. 11,2 % RR: 2,71 [1,95; 3,77]; < 0,0001	28,4 % vs. 11,3 % RR: 2,49 [1,73; 3,58]; < 0,0001
SD-NRS: Verbesserung \geq 4		37,9 % vs. 19,9 % RR: 1,90 [1,49; 2,41]; < 0,0001	33,5 % vs. 16,2 % RR: 2,08 [1,55; 2,79]; < 0,0001
Schmerz-NRS: Verbesserung \geq 4		48,9 % vs. 26,8 % RR: 1,81 [1,49; 2,21]; < 0,0001	45,6 % vs. 30,9 % RR: 1,49 [1,22; 1,82]; < 0,0001
EASI	EASI-75 ¹	43,5 % vs. 29,0 % RR: 1,51 [1,24; 1,82]; < 0,0001	42,1 % vs. 30,2 % RR: 1,38 [1,13; 1,70]; 0,0020
	EASI-90 ²	23,5 % vs. 15,0 RR: 1,59 [1,19; 2,14]; 0,0020	28,0 % vs. 20,8 % RR: 1,35 [1,03; 1,77]; 0,0309
IGA-Behandlungserfolg ³		35,6 % vs. 24,6 % RR: 1,47 [1,18; 1,82]; 0,0005	37,7 % vs. 26,0 % RR: 1,44 [1,15; 1,81]; 0,0016
SCORAD		LSMD: -9,17 [-12,35; -5,99]; < 0,0001	LSMD: -8,10 [-11,39; -4,82]; < 0,0001
POEM		LSMD: -4,04 [-5,09; -2,99]; < 0,0001	LSMD: -3,93 [-5,07; -2,78]; < 0,0001
HADS	HADS-A	LSMD: -0,63 [-1,30; 0,04]; 0,0659	LSMD: -0,93 [-1,56; -0,29]; 0,0041
	HADS-D	LSMD: -0,63 [-1,31; 0,05]; 0,0693	LSMD: -0,72 [-1,33; -0,10]; 0,0220
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		DLQI: 550 vs. 283 Patienten cDLQI: 70 vs. 38 Patienten	DLQI: 445 vs. 234 Patienten cDLQI: 77 vs. 31 Patienten
DLQI 0/1		23,1 % vs. 14,5 RR: 1,59 [1,16; 2,20]; 0,0043	24,7 % vs. 12,0 % RR: 2,11 [1,44; 3,09]; 0,0001
cDLQI 0/1		25,7 % vs. 15,8 % RR: 1,65 [0,71; 3,84]; 0,2410	37,7 % vs. 6,5 % RR: 5,51 [1,40; 21,72]; 0,0148
Sicherheit		616 vs. 321 Patienten	519 vs. 263 Patienten
Jegliche UE		49,7 % vs. 45,5 % RR: 1,09 [0,94; 1,26]; 0,2500	41,4 % vs. 44,5 % RR: 0,93 [0,79; 1,10]; 0,4145
SUE		1,0 % vs. 1,2 % RR: 0,78 [0,22; 2,73]; 0,6937	2,5 % vs. 1,1 % RR: 2,19 [0,63; 7,59]; 0,2182
Todesfälle		Es traten keine Todesfälle auf.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt (Angaben jeweils zu Woche 16)	ARCADIA 1	ARCADIA 2
	Nemolizumab + TCS/TCI vs. Placebo + TCS/TCI Ergebnisanteile % vs. % Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Therapieabbrüche wegen UE	1,8 % vs. 4,0 % RR: 0,44 [0,20; 0,96]; 0,0401	3,5 % vs. 1,1 % RR: 2,97 [0,88; 9,99]; 0,0784
UESI	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor, außer für Ödeme: 2,3 % vs. 0,4 % RD: 1,92 [0,43; 3,41]; 0,0472 .
Häufige ⁴ UE nach SOC und PT	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor, außer für PT <i>Infektion der oberen Atemwege</i> : 1,5 % vs. 4,4 % RR: 0,34 [0,15; 0,79]; 0,0118 .	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor, außer für PT <i>Arthralgie</i> : 1,9 % vs. 0 % RD: 1,90 [0,72; 3,07]; 0,0253 .
Häufige ⁴ SUE nach SOC und PT	Es traten keine häufigen SUE nach SOC und PT auf.	
Konjunktivitis-assoziierte UE	Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.	
<p>(1) Verbesserung des EASI um ≥ 75 % im Vergleich zum Baseline-Wert</p> <p>(2) Verbesserung des EASI um ≥ 90 % im Vergleich zum Baseline-Wert</p> <p>(3) Der Behandlungserfolg nach IGA war definiert als IGA-Wert 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert.</p> <p>(4) UE bzw. SUE einer SOC oder PT, die bei ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.</p> <p>cDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score</i>; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression Score</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; LSMD: <i>LS-Mittelwertdifferenz (Least Squares Mean Difference)</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NRS: <i>numerische Rating-Skala</i>; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; PP-NRS: <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD: <i>Risikodifferenz</i>; RR: <i>Relatives Risiko</i>; SCORAD: <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>; SD-NRS: <i>Sleep Disturbance Numeric Rating Scale</i>; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: <i>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</i>; TCI: <i>topische Calcineurininhibitoren</i>; TCS: <i>topische Glukokortikoide (Topical Corticosteroids)</i>; UE: <i>unerwünschtes Ereignis</i>; UESI: <i>unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</i></p>		

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 belegen die Wirksamkeit der Behandlung mit Nemolizumab. Der Vergleich der Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo über 16 Wochen zeigt eine schnelle und signifikant stärkere Verbesserung der objektiven und der patientenberichteten Krankheitsschwere, insbesondere:

- eine sehr schnelle Linderung des Pruritus und Verbesserung des Schlafes bereits in den ersten Tagen,
- eine Reduktion der Schmerzintensität,
- eine Verbesserung der Hautsymptomatik und der Krankheitsschwere insgesamt,
- eine Verbesserung psychosozialer und weiterer Beeinträchtigungen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen, dass die Patienten unabhängig von Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere oder Vortherapie gleichermaßen von den positiven Effekten durch Nemolizumab profitieren können.

Verbesserung des Pruritus (Peak Pruritus Numeric Rating Scale [PP-NRS])

Als das Leitsymptom der atopischen Dermatitis führt Pruritus zu einer hohen Krankheitslast und schränkt Patienten massiv in ihren Aktivitäten, in der Schule bzw. bei der Arbeit und der Lebensqualität ein. Die Verbesserung des Pruritus ist eines der wichtigsten Ziele in der Therapie der atopischen Dermatitis. Die in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 eingeschlossenen Patienten litten bei Studienbeginn unter schwerem Pruritus, den die Behandlung mit Nemolizumab bereits ab Tag 1 und 2 klinisch relevant (Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der PP-NRS) und statistisch signifikant verbessern konnte. Im Studienverlauf stieg der Anteil der Patienten mit Symptombefreiung bzw. einer geringen Symptombelast durch Pruritus (PP-NRS-Wert < 2) stetig an. In Woche 16 waren etwa 30 % der Patienten im Nemolizumab-Arm frei oder nahezu frei von Pruritus.

Reduktion der Schlafstörungen (Sleep Disturbance Numeric Rating Scale [SD-NRS])

Pruritusbedingte Schlafstörungen führen bei Patienten mit atopischer Dermatitis zu einem massiven Schlafmangel und infolgedessen zu einer reduzierten Lebensqualität und Einschränkungen der Leistungsfähigkeit. Im Einklang mit der Verringerung des Pruritus erlebten die Patienten in den Studien auch bereits in den ersten Tagen nach der ersten Anwendung von Nemolizumab eine klinisch relevante (Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der SD-NRS) und statistisch signifikante Reduktion der Schlafstörungen. Bis Woche 16 profitierten immer mehr Patienten von der vorteilhaften Wirkung von Nemolizumab.

Reduktion der Schmerzintensität (Schmerz-NRS)

Ebenfalls symptomatisch für die atopische Dermatitis sind Schmerzen an der Haut durch Trockenheit und spannende Haut sowie blutig aufgekratzte Läsionen. Nemolizumab konnte auch den Schmerz klinisch relevant und statistisch signifikant verringern (Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der Schmerz-NRS).

Verbesserung der Hautsymptomatik (Eczema Area and Severity Index [EASI], Investigator's Global Assessment [IGA])

Neben den subjektiven Symptomen Pruritus, Schlafstörungen und Schmerz sind Hautveränderungen wie Erytheme, Papeln, Verkrustungen, Lichenifikationen und Hauttrockenheit das sichtbare Zeichen der atopischen Dermatitis und tragen zum Leidensdruck durch die Erkrankung bei, insbesondere bei Läsionen auf exponierten Hautarealen. So ist auch die Befreiung bzw. Verringerung von Hautveränderungen ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der atopischen Dermatitis. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte bei statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Hautsymptomatik (d.h. EASI-75 bzw. EASI-90 und/oder IGA-Behandlungserfolg) erreicht werden als im Kontrollarm.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Verbesserung der Krankheitsschwere insgesamt (SCORing Atopic Dermatitis [SCORAD], Patient-Oriented Eczema Measure [POEM])*

Die Bewertung einzelner Symptome der atopischen Dermatitis wurden auch anhand des SCORAD und POEM vorgenommen, um die Krankheitsschwere insgesamt in Bezug auf Hautveränderungen sowie Pruritus und Schlafstörungen zu erfassen. Die positiven Effekte von Nemolizumab im Hinblick auf Pruritus und Schlafstörungen sowie Hautveränderungen bestätigten sich auch in den Auswertungen zum SCORAD und POEM; für beide Instrumente zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung unter Nemolizumab gegenüber Placebo.

Verbesserung psychosozialer und weiterer Beeinträchtigungen

Die atopische Dermatitis ist mit einer hohen Krankheitslast und Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit verbunden. So treten unter anderem Angststörungen und Depressionen bei Patienten mit atopischer Dermatitis häufiger auf als in der Gesamtbevölkerung. Einschränkungen der Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivität der Patienten sind weitere mögliche Folgen. Durch die Behandlung mit Nemolizumab konnte in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 eine deutliche Verbesserung der Angstsymptomatik und depressiven Symptomatik erzielt werden; sowohl für die HADS-A als auch die HADS-D (*Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Score* bzw. *Depression Score*) zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant stärkere Verringerung unter Nemolizumab gegenüber Placebo. Des Weiteren wurden in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 auch Einschränkungen der Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivität durch die atopische Dermatitis erfasst (*Work Productivity and Activity Impairment: Atopic Dermatitis [WPAI:AD]*). Hierbei zeigte sich ebenfalls eine deutlichere Verbesserung unter Nemolizumab gegenüber Placebo [2, 3].

Verbesserung der Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI], Children's Dermatology Life Quality Index [cDLQI])

Die Einschränkungen der Lebensqualität durch die atopische Dermatitis können gravierend sein. Der anhaltende, starke Pruritus, aber auch das Erscheinungsbild der Haut, vor allem der sichtbaren Körperareale, die Schlafstörungen und Hautschmerzen sowie die Einschränkungen im Alltag und Schul- bzw. Berufsleben tragen zur massiven Verringerung der Lebensqualität bei. So empfand auch die Mehrheit der Patienten der Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 zu Studienbeginn eine starke Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Einklang mit der Verringerung der Krankheitsschwere erreichten deutlich mehr Patienten eine gar nicht beeinträchtigte Lebensqualität (DLQI 0/1 bzw. cDLQI 0/1) und eine deutlichere Verbesserung durch die Behandlung mit Nemolizumab gegenüber Placebo.

Sicherheit

Die Auswertungen zu den dokumentierten unerwünschten Ereignissen (UE) belegen die Sicherheit und sehr gute Verträglichkeit der Therapie mit Nemolizumab. Die beiden Studien zeigen somit für Nemolizumab ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil. Auch bei langfristiger Anwendung von Nemolizumab – d. h. in der 32-wöchigen Erhaltungstherapie in ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sowie in der Langzeitbehandlung in der LTE-Studie (mittlere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsdauer von ca. 59 Wochen in den bisherigen Interimsanalysen) – ergaben sich keine Sicherheitssignale.

Zwischen Nemolizumab und Placebo ergaben sich in den klinischen Studien keine relevanten Unterschiede hinsichtlich UE, insbesondere schwerwiegender UE (SUE), UE von speziellem Interesse (UESI), Therapieabbrüchen wegen UE sowie Konjunktivitis-assoziiertes UE. Schwerwiegende UESI und SUE traten selten auf. Es gab keine Todesfälle.

Bei den häufigen UE ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nemolizumab hinsichtlich des Auftretens von Ereignissen des PT *Infektionen der oberen Atemwege* in der Studie ARCADIA 1, in ARCADIA 2 gab es keinen signifikanten Unterschied. Für die Therapieabbrüche wegen UE zeigte sich in ARCADIA 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nemolizumab, in ARCADIA 2 ein numerischer Nachteil. In ARCADIA 2 ergab sich für das UESI Ödeme und den PT *Arthralgie* jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied auf Basis der Risikodifferenz zuungunsten von Nemolizumab, welcher sich jedoch nicht in ARCADIA 1 zeigte. Die Unterschiede sind aufgrund der insgesamt geringen Ereigniszahlen jedoch nicht als Sicherheitssignal zu werten.

Zusammenfassung der Aussagen zum medizinischen Nutzen

In den Auswertungen bis Woche 16 belegen die Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 mit hoher Aussagekraft die signifikante Überlegenheit von Nemolizumab gegenüber Placebo im Hinblick auf die Verringerung der Krankheitslast durch eine teils sehr schnelle, ausgeprägte und klinisch relevante Verringerung der Symptome, die mit der atopischen Dermatitis einhergehen. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse von ARCADIA 1 und ARCADIA 2 bis Woche 48, dass die positiven Effekte in der Erhaltungstherapie mit einem auf 8 Wochen verlängerten Anwendungsintervall bestehen bleiben. Die unter Nemolizumab auftretenden UE in den Studien ARCADIA 1 und ARCADIA 2 sind mit Placebo vergleichbar.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

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

Nemolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G2-Antikörper, der spezifisch an den Interleukin-31-Rezeptor A (IL-31RA) bindet und darüber den IL-31-Signalweg inhibiert. Nemolizumab ist zugelassen zur Therapie von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Nemolizumab bietet als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse einen neuen Therapieansatz gegenüber den bisher verfügbaren Therapien. Durch die gezielte Inhibition des komplexen IL-31-Signalwegs, welche sich auf Nervenzellen, Immunzellen und Epithelzellen auswirkt, kann Nemolizumab insbesondere eine sehr schnelle und spürbare Linderung des Pruritus bewirken. Signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo bestehen bereits ein bis zwei Tage nach der ersten Anwendung. Ebenso schnell kommt es zu einer signifikanten Verbesserung des Schlafes. Dieses schnelle Ansprechen ist besonders bedeutsam, da die Therapie des oft quälenden Pruritus eine Herausforderung bei der Therapie der atopischen Dermatitis darstellt. Verschiedene Untersuchungen zur Patientenpräferenz zeigen, dass ein schneller Wirkeintritt – insbesondere in Bezug auf die Linderung des Pruritus – für die Patienten ein wichtiges Therapieziel ist. Somit stellt die schnelle Linderung des Pruritus durch Nemolizumab, die mit der ersten Anwendung beginnt, eine patientenrelevante Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Darüber hinaus ist infolge der Behandlung mit Nemolizumab eine Verminderung von Schmerzen und die Abheilung der Haut zu beobachten, die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert sich und die Beeinträchtigung durch Ängste und Depressionen wird verringert.

Ein weiterer Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt sich aus dem guten Sicherheitsprofil von Nemolizumab. Hinsichtlich der Sicherheit weisen die Biologika im Vergleich mit den JAK-Inhibitoren generell ein günstigeres Profil auf, dennoch können unter Dupilumab sowie Tralokinumab und Lebrikizumab typische Nebenwirkungen, insbesondere Augenerkrankungen wie Konjunktivitis und Keratitis, auftreten, die einen Therapiewechsel erforderlich machen können. Eine Untersuchung zur Patienten- und Arztpräferenz zeigt, dass in der klinischen Praxis die Angst vor Augenerkrankungen sowohl für die Patienten als auch die Behandler eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung spielt.

Für Dupilumab wurde das gehäufte Auftreten von Konjunktivitis in Studien zur atopischen Dermatitis und auch in der Praxis beschrieben. In der Studie CHRONOS litten zu Woche 16 20,9 % der Patienten im Dupilumab-Arm unter Ereignissen der SOC *Augenerkrankungen*, zu Woche 52 waren es 30,9 % (im Kontrollarm 6,0 % bzw. 14,6 %). Zum Großteil handelte es sich dabei um Konjunktivitis-Ereignisse. Das Risiko für das Auftreten einer Konjunktivitis oder die Verschlimmerung einer bestehenden Konjunktivitis verdoppelt sich somit in etwa unter Dupilumab. Unter der Behandlung mit Nemolizumab hingegen traten in ARCADIA 1 bzw. ARCADIA 2 Konjunktivitis-assoziierte UE zu Woche 16 nur bei 1,3 % bzw. 0,8 % der Patienten auf (im Kontrollarm bei 1,2 % bzw. 1,9 %); in der Erhaltungsphase bis Woche 48 wurden ebenfalls nur vereinzelte Fälle dokumentiert. Nemolizumab bietet somit gegenüber Dupilumab sowie den weiteren Antikörpern, die die IL-4- und IL-13-Signalwege blockieren, eine wirksame Therapieoption ohne ein erhöhtes Risiko für Augenerkrankungen.

Bei der Anwendung von JAK-Inhibitoren gibt es Einschränkungen aufgrund von Sicherheitsaspekten (z. B. ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse) und der Einsatz erfordert ein umfassendes Monitoring. Das Sicherheitsprofil von Nemolizumab hingegen erwies sich in den Zulassungsstudien als vergleichbar mit Placebo. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren sehr selten. Folglich gibt es keine Einschränkungen (außer der für alle Arzneimittel geltenden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile) und keinen Monitoringbedarf für die Anwendung von Nemolizumab.

Neben der schnellen und guten Wirksamkeit und dem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil bietet Nemolizumab einen Vorteil in der Anwendung: Nemolizumab ist das Biologikum mit dem längsten Behandlungsintervall in der atopischen Dermatitis. Aufgrund der 4-wöchentlichen Gabe als Induktionstherapie und 8-wöchentlichen Gabe als Erhaltungstherapie sind für die Behandlung mit Nemolizumab deutlich weniger Injektionen erforderlich als mit den bisher verfügbaren Biologika. Dies stellt für viele Patienten einen Vorteil dar, da selteneres Spritzen die Belastung durch die Therapie reduziert und so auch die Therapieadhärenz verbessern kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Behandlung der atopischen Dermatitis besteht weiterhin ein hoher Bedarf an Therapiealternativen. Biologika und JAK-Inhibitoren zeigen grundsätzlich eine gute Wirksamkeit, jedoch gibt es bei allen Therapien Patienten, die nicht oder nur unzureichend auf die Behandlung ansprechen oder im Verlauf der Behandlung ein sekundäres Therapieversagen zeigen. Diese Patienten könnten von einem Wechsel auf ein anderes Therapieprinzip profitieren. Zudem erfordern die Vielfalt an Krankheitsausprägungen sowie Sicherheitsaspekte der bisherigen Therapien eine möglichst breite Auswahl an Behandlungsoptionen.

Insbesondere für Patienten, die unter schwerem Pruritus leiden und für die eine schnelle Linderung des Pruritus das primäre Therapieziel ist, besteht ein Bedarf an sicher anwendbaren Therapieoptionen, die gezielt eine schnelle Linderung des Pruritus bewirken: Die alternativen Biologika benötigen einige Wochen, um ihre volle Wirkung zu entfalten. Die JAK-Inhibitoren zeichnen sich hingegen durch einen raschen Wirkeintritt aus und waren bisher bei Vorliegen einer hohen Krankheitslast – beispielsweise bei schwerem, quälendem Pruritus – Therapie der Wahl. Ihr Einsatz ist jedoch mit Sicherheitsrisiken verbunden, sodass JAK-Inhibitoren nicht bei allen Patienten angewendet werden können.

Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz ist der Nachweis eines Zusatznutzens von Nemolizumab gemäß § 35a SGB V und dessen Quantifizierung formal nicht möglich. Dennoch gibt es Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Nemolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der zum einen in den vorliegenden Daten und zum anderen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den weiteren Therapieoptionen begründet ist.

Zusammenfassend kann der IL-31RA-spezifische monoklonale Antikörper Nemolizumab zur Deckung des therapeutischen Bedarfs an schnell und zielgerichtet wirksamen sowie langfristig sicher anwendbaren Therapieoptionen zur Behandlung der atopischen Dermatitis beitragen. Als erster Vertreter dieser Wirkstoffklasse bietet Nemolizumab einen neuen Therapieansatz. Nemolizumab zeichnet sich insbesondere durch eine gute Wirksamkeit, einen schnellen Wirkeintritt und ein gutes Sicherheitsprofil aus. Aufgrund des Fehlens von geeigneten vergleichenden Daten ist ein Zusatznutzen jedoch nicht quantifizierbar. Es besteht daher ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nemolizumab.

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

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

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

Die atopische Dermatitis, auch bekannt als atopisches Ekzem oder Neurodermitis, ist eine chronische entzündliche Hauterkrankung, die eine komplexe und multifaktorielle Pathophysiologie mit einer starken genetischen Komponente aufweist.

Die atopische Dermatitis ist durch häufige, unvorhersehbare Schübe, stark juckende ekzematöse Läsionen, generelle Hauttrockenheit (Xerose) und ein breites Spektrum an Phänotypen und Verläufen charakterisiert. Für die Erkrankung ist eine große Heterogenität beschrieben, d.h. das klinische Erscheinungsbild kann je nach Alter, Krankheitsstadium, geografischer Lage und Ethnizität des Patienten sehr variieren. Als chronische Krankheit hat die atopische Dermatitis mit ihrer Symptomatik einen starken negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die mentale Gesundheit der Patienten.

Die atopische Dermatitis ist eine der häufigsten entzündlichen Erkrankungen der Haut, die sich meist in der frühen Kindheit entwickelt und bis ins Erwachsenenalter persistieren, aber auch im Erwachsenenalter erstmalig auftreten kann.

Das Leitsymptom der atopischen Dermatitis ist ein anhaltendes und ausgeprägtes Jucken (Pruritus). Pruritus ist das häufigste Krankheitssymptom und wird von den Patienten auch als das belastendste Symptom wahrgenommen. Intensität, Häufigkeit und Dauer des Pruritus korrelieren in der Regel mit dem Schweregrad der Erkrankung. Aber auch bei leichten Formen der atopischen Dermatitis kann mitunter schwerer Pruritus auftreten (sog. Juckreiz-dominanter Typ der atopischen Dermatitis). Pruritus ist der stärkste Prädiktor für den subjektiven Schweregrad.

Die atopische Dermatitis bedingt eine hohe Krankheitslast und beeinträchtigt viele Aspekte des Lebens. Ein Großteil der Patienten leidet unter pruritusbedingten Schlafstörungen. Der anhaltende, starke Pruritus ist die Hauptursache für eine deutliche und langfristige Verringerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei atopischer Dermatitis. Aber auch das Erscheinungsbild der Haut, vor allem der sichtbaren Körperareale, die Schlafstörungen und Hautschmerzen sowie die Einschränkungen im Alltag und Schul- bzw. Berufsleben tragen zur Verringerung der Lebensqualität bei. Darüber hinaus ist die atopische Dermatitis mit einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikant erhöhtem Risiko für psychische Erkrankungen wie Angstzustände, Depressionen und Suizidalität verbunden.

Der Schweregrad der atopischen Dermatitis ergibt sich zum einen aus dem Ausmaß, der Lokalisation und der Schwere der Läsionen (ermittelt beispielsweise mittels EASI oder IGA) und zum anderen aus den subjektiv empfundenen krankheitsbezogenen Symptomen, wie der Intensität des Pruritus, der Beeinträchtigung des Schlafes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die atopische Dermatitis kann je nach Schweregrad der Läsionen und/oder der krankheitsbezogenen Symptome leicht, mittelschwer oder schwer sein.

Die Zielpopulation für Nemolizumab umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die aufgrund ihrer objektiven Krankheitsschwere, subjektiven Krankheitslast sowie fehlendem Ansprechen auf lokale Therapien für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

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

Die atopische Dermatitis ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Erkrankungen der Haut, die mit einer hohen Krankheitslast sowie einer deutlichen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der mentalen Gesundheit einhergeht. Die klinische Ausprägung hinsichtlich Lokalisation, Schweregrad, Morphologie und Verlauf ist sehr variabel; zudem kann die atopische Dermatitis mit einer Reihe von Komorbiditäten einhergehen. Daraus ergibt sich eine komplexe Therapiesituation, in der die Heterogenität und Chronizität der Erkrankung neben patientenindividuellen Faktoren bei der Therapiewahl berücksichtigt werden müssen.

Bisherige Therapieoptionen zur Behandlung der atopischen Dermatitis

Für die klinische Praxis in Deutschland ist insbesondere die deutsche S3-Leitlinie zur atopischen Dermatitis aus dem Jahr 2023 mit den beiden zugehörigen Checklisten zur Indikationsstellung zur Systemtherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen maßgeblich. Laut Leitlinie soll die Therapie der atopischen Dermatitis individuell je nach Schwere und Chronizität sowie Lebensalter, Erkrankungsverlauf, Lokalisation und individuellem Leidensdruck angepasst werden. Die Leitlinie sieht dafür ein Stufenschema vor, wobei die Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets der Stufe 3 zuzuordnen sind, in der eine Systemtherapie zusätzlich zur Basistherapie und ggf. topischen Therapie angezeigt ist.

In den letzten Jahren wurden mit Biologika und JAK-Inhibitoren eine Reihe spezifischer Systemtherapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen. Diese bieten eine bessere Wirksamkeit und/oder Sicherheit sowie einen höheren Evidenzgrad als die konventionellen Systemtherapien, wie beispielsweise systemische Glukokortikoide, Ciclosporin und Azathioprin, und haben diese in der klinischen Praxis weitestgehend abgelöst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Biologika Dupilumab, Tralokinumab und Lebrikizumab hemmen die Signalwege von IL-4 und/oder IL-13, die eine zentrale Rolle für die Typ-2-Inflammation spielen, die der atopischen Dermatitis zugrunde liegt. Die JAK-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib wirken über eine Hemmung von JAK1, welche ebenfalls die der atopischen Dermatitis zugrundeliegende Typ-2-Inflammation vermindert; Baricitinib inhibiert zudem auch JAK2.

Die Biologika und JAK-Inhibitoren unterscheiden sich vor allem in Bezug auf die Schnelligkeit des Wirkeintritts sowie in ihrem Sicherheitsprofil. Die Wirkstoffe werden von der deutschen S3-Leitlinie mit identischer Empfehlungsstärke („soll“) empfohlen. Die Leitlinie weist darauf hin, dass die Auswahl der im Einzelfall bestgeeigneten Substanz patientenindividuell und unter Einbeziehung der Patienten im Rahmen eines *“shared-decision-making”* erfolgen soll. Kriterien für diese patientenindividuelle Therapieentscheidung sind unter anderem die Krankheitsschwere sowie das Vorliegen von Risikofaktoren für unerwünschte Ereignisse und Komorbiditäten.

Der bestehende therapeutische Bedarf ergibt sich zum einen aus der Heterogenität der Erkrankung: Die Pathogenese der atopischen Dermatitis ist komplex und die klinische Ausprägung sehr variabel. Somit besteht ein Bedarf an spezifischen Therapieoptionen, die unterschiedliche Aspekte der Pathomechanismen adressieren. Zum anderen sind die bisher verfügbaren Therapien aufgrund ihres Sicherheitsprofils mit Einschränkungen verbunden.

Auch wenn die Biologika und JAK-Inhibitoren grundsätzlich eine gute Wirksamkeit zeigen, gibt es bei allen Therapien Patienten, die nicht oder nur unzureichend auf die Behandlung ansprechen. So erreichte in den Zulassungsstudien der Biologika und JAK-Inhibitoren ungefähr ein Drittel bis die Hälfte der Patienten innerhalb von 16 Wochen Behandlung in Kombination mit TCS keine 75%ige Verbesserung der Hautsymptome (EASI-75). Darüber hinaus erfordert der chronische Charakter der Erkrankung in der Regel eine langfristige kontinuierliche Therapie, so dass auch aufgrund des möglichen sekundären Therapieversagens ein Bedarf an Therapiealternativen besteht.

Für Patienten, die unter schwerem Pruritus leiden und für die eine schnelle Linderung des Pruritus das primäre Therapieziel ist, besteht ein Bedarf an sicher anwendbaren Therapieoptionen, die gezielt eine schnelle Linderung des Pruritus bewirken. Die S3-Leitlinie weist darauf hin, dass die Biologika (d. h. die gegen IL-4/IL-13 gerichteten Antikörper Dupilumab, Tralokinumab und Lebrikizumab) einige Wochen benötigen, um ihre volle Wirkung zu entfalten, während die JAK-Inhibitoren einen raschen Wirkeintritt haben. Damit übereinstimmend erläuterten Kliniker im Rahmen der Anhörung zur Nutzenbewertung von Lebrikizumab, dass bislang bei Vorliegen einer hohen Krankheitsschwere JAK-Inhibitoren aufgrund des schnelleren Ansprechens die Therapie der Wahl sind, beispielsweise bei schwerem, quälendem Pruritus. Für einen relevanten Teil der Patienten stellen JAK-Inhibitoren jedoch keine sichere Therapieoption dar.

Die Anwendung der JAK-Inhibitoren unterliegt Einschränkungen und erfordert ein umfassendes Monitoring. Die EMA hat im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, venöse Thromboembolien, schwerwiegende

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Infektionen sowie maligne Erkrankungen beim Einsatz der JAK-Inhibitoren festgestellt. Daraus resultieren Warnhinweise und Einschränkungen, die in einem Rote-Hand-Brief sowie den Fachinformationen festgehalten wurden. So sollten JAK-Inhibitoren bei folgenden Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter, Raucher oder ehemalige Langzeitraucher sowie Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen.

Die Anwendung der JAK-Inhibitoren erfordert ein regelmäßiges Monitoring zur Überwachung verschiedener Laborparameter (Thrombozyten-, Lymphozyten- und Neutrophilenzahl, Hämoglobin, Lipide). Als Gegenanzeigen gegen eine Behandlung mit allen JAK-Inhibitoren gilt laut Fachinformation eine Schwangerschaft, bei Upadacitinib und Abrocitinib werden zudem aktive schwerwiegende Infektionen einschließlich Tuberkulose und schwere Leberfunktionsstörungen als Kontraindikationen genannt.

Im Vergleich mit den JAK-Inhibitoren weisen die Biologika ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil auf, dennoch können typische Nebenwirkungen auftreten, die einen Therapiewechsel erforderlich machen können. Hier sind insbesondere Augenerkrankungen wie Konjunktivitis und Keratitis zu nennen, welche generell bei atopischer Dermatitis gehäuft auftreten. Klinische Studien mit den Antikörpern Dupilumab, Tralokinumab und Lebrikizumab zeigen übereinstimmend, dass die Anwendung dieser Biologika zur Behandlung der atopischen Dermatitis das Risiko für das Auftreten von Konjunktivitis und assoziierten Nebenwirkungen weiter erhöht; Konjunktivitis wird somit als häufige Nebenwirkung in den Fachinformationen genannt. Eine Untersuchung zur Patienten- und Arztpräferenz zeigt, dass in der klinischen Praxis die Angst vor Augenerkrankungen sowohl für die Patienten als auch die Behandler eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung spielt.

Zusammenfassend können die bisher verfügbaren systemischen Therapieoptionen den therapeutischen Bedarf nicht vollständig decken.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nemolizumab

Nemolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G2-Antikörper, der spezifisch an den IL-31RA auf sensorischen Neuronen, epithelialen Zellen und Immunzellen bindet und darüber den IL-31-Signalweg inhibiert. IL-31 spielt als neuroimmunes Zytokin eine Rolle bei der Induktion und Aufrechterhaltung des Pruritus und trägt zur Hautbarrierestörung bei atopischer Dermatitis bei.

Als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse bietet Nemolizumab einen neuen Therapieansatz gegenüber den bisher verfügbaren Biologika, deren Wirkung gegen IL-4 und/oder IL-13 gerichtet ist, sowie den weniger spezifisch wirkenden JAK-Inhibitoren. Die Blockade des IL-31-Signalwegs durch Nemolizumab greift spezifisch in das gestörte Zusammenspiel von Nervenzellen, Immunzellen und Epithelzellen ein. Nemolizumab bewirkt dabei eine Verringerung sowohl des Pruritus als auch der Entzündung und führt zu einer Verbesserung der gestörten Hautbarriere.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verschiedene Untersuchungen zur Patientenpräferenz zeigen, dass ein schneller Wirkeintritt – insbesondere in Bezug auf die Linderung des Pruritus – für die Patienten ein wichtiges Therapieziel ist. Aufgrund der direkten Wirkung von IL-31 auf sensorische Neuronen ist bei einer Blockade des IL-31-Signalwegs eine schnelle Verringerung des Pruritus zu beobachten. Im Gegensatz dazu wirken IL-4 und IL-13, die durch Dupilumab, Tralokinumab und Lebrikizumab inhibiert werden, indirekt auf den Pruritus, über die Sensibilisierung von peripheren Nervenfasern. Somit ist eine längere Zeit bis zum Wirkeintritt bei einer Blockade des IL-4- bzw. IL-13-Signalweges zu erwarten. Insofern kann Nemolizumab einen bestehenden Bedarf decken. Nemolizumab zeichnet sich durch eine schnelle spürbare Linderung des Pruritus aus, wobei signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo bereits nach ein bis zwei Tagen bestehen (im Einzelnen siehe Modul 4 A). Ebenso kommt es schnell zu einer signifikanten Verbesserung des Schlafes.

Infolge der Behandlung mit Nemolizumab ist zudem eine Abheilung der Haut zu beobachten, die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert sich und die Beeinträchtigung durch Ängste und Depressionen wird verringert (im Einzelnen siehe Modul 4 A).

Zudem weist Nemolizumab neben seiner guten und schnellen Wirksamkeit auch eine sehr gute Verträglichkeit auf: Das Sicherheitsprofil von Nemolizumab erwies sich in den Zulassungsstudien als vergleichbar mit Placebo (im Einzelnen siehe Modul 4 A). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren sehr selten. Folglich gibt es keine Einschränkungen (außer einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und sonstige Bestandteile des Arzneimittels) oder Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Nemolizumab.

Darüber hinaus ist Nemolizumab das Biologikum mit dem längsten Behandlungsintervall in der atopischen Dermatitis: Aufgrund der 4-wöchentlichen Gabe als Induktionstherapie und 8-wöchentlichen Gabe als Erhaltungstherapie sind für die Behandlung mit Nemolizumab deutlich weniger Injektionen erforderlich als mit den bisher verfügbaren Biologika.

Zusammenfassend besteht nach wie vor ein therapeutischer Bedarf an schnell und zielgerichtet wirksamen sowie langfristig sicher anwendbaren Therapieoptionen zur Behandlung der atopischen Dermatitis. Der IL-31RA-spezifische monoklonale Antikörper Nemolizumab kann diesen Bedarf decken: Als erster Vertreter dieser Wirkstoffklasse blockiert Nemolizumab den IL-31-Signalweg und adressiert dadurch sowohl die immunologische als auch die neuronale Komponente der atopischen Dermatitis. Nemolizumab zeichnet sich insbesondere durch eine gute Wirksamkeit, einen schnellen Wirkeintritt und ein gutes Sicherheitsprofil aus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	57.300 – 62.600

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Nicht quantifizierbar	57.300 – 62.600

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	15.229,63 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Dupilumab	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	16.037,15 €
		Upadacitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	18.405,88 €
		Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	16.456,14 € – 19.195,64 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Nachfolgend finden sich die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Nemolizumab:

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Nemolizumab sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen erfahren sind, für die Nemolizumab angewendet wird.

Dosierung Atopische Dermatitis

Die empfohlene Dosis ist:

- Eine Anfangsdosis von 60 mg (zwei 30-mg-Injektionen), gefolgt von 30 mg alle 4 Wochen (Q4W)
- Nach 16 Behandlungswochen beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis für Patienten, die ein klinisches Ansprechen erreichen, 30 mg alle 8 Wochen (Q8W).

Nemolizumab kann mit oder ohne topische Corticosteroide (TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) können angewendet werden, sollten aber nur auf die Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und Genitalbereiche beschränkt bleiben. Jede Anwendung topischer Therapien sollte ausgeschlichen und anschließend abgesetzt werden, wenn eine ausreichende Besserung der Erkrankung erreicht wurde.

Bei Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung der atopischen Dermatitis kein Ansprechen gezeigt haben, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einem anfänglichen partiellen Ansprechen kann sich der Zustand durch eine fortgesetzte Behandlung über 16 Wochen hinaus weiter verbessern.

Sobald ein klinisches Ansprechen erreicht ist, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Nemolizumab 30 mg alle 8 Wochen.

Ausgelassene Dosis

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

Zusammenfassung der Aussagen im DossierBesondere Patientengruppen*Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Kinder und Jugendliche**Atopische Dermatitis*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nemolizumab bei Kindern unter 12 Jahren mit einem Körpergewicht von < 30 kg sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Die subkutane Injektion sollte oben vorne in den Oberschenkel oder in den Bauch verabreicht werden, wobei ein Bereich von 5 cm um den Bauchnabel auszusparen ist. Die Injektion in den Oberarm darf nur von einer Pflegeperson oder einer medizinischen Fachkraft durchgeführt werden.

Für nachfolgende Dosen wird empfohlen, die Injektionsstelle bei jeder Dosis zu wechseln. Nemolizumab darf nicht in Hautbereiche injiziert werden, die schmerzempfindlich, entzündet, geschwollen, geschädigt sind oder blaue Flecken, Narben oder offene Wunden aufweisen.

Nemolizumab ist für die Anwendung unter Anleitung eines Arztes bestimmt. Ein Patient kann sich Nemolizumab selbst injizieren oder die Pflegeperson des Patienten kann Nemolizumab verabreichen, wenn der behandelnde Arzt dies für angemessen hält. Vor der ersten Injektion sollen die Patienten und/oder Pflegepersonen eine entsprechende Schulung zur Vorbereitung und Verabreichung von Nemolizumab entsprechend der Gebrauchsanleitung am Ende der Packungsbeilage erhalten.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRückverfolgbarkeit

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

Zusammenfassung der Aussagen im DossierÜberempfindlichkeit

Es wurden Fälle von Überempfindlichkeit vom Typ 1, einschließlich Angioödem, berichtet. Wenn eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (sofort oder verzögert) auftritt, muss die Verabreichung von Nemolizumab sofort abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Verschlechterung des Asthmas (einschließlich Abnahme des expiratorischen Spitzenflusses)

Bei der Population der Studienteilnehmer mit PN und vorbestehendem Asthma wurde nach Beginn der Behandlung mit Nemolizumab über eine leichte bis mittelschwere Verschlechterung des Asthmas (*Worsening of Asthma*, WOA) berichtet. Dies wurde häufiger bei Patienten mit einem Körpergewicht von > 90 kg beobachtet, die alle 4 Wochen 60 mg Nemolizumab erhielten, im Vergleich zu Patienten mit einem Körpergewicht von < 90 kg, die alle 4 Wochen 30 mg Nemolizumab erhielten.

Patienten mit einer Asthma-Exazerbation, die in den vorangegangenen 12 Monaten einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machte, Patienten mit unkontrolliertem Asthma in den vorangegangenen 3 Monaten und Patienten mit einer aktuellen medizinischen Vorgeschichte von COPD und/oder chronischer Bronchitis wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Es liegen keine Informationen über die Wirksamkeit oder Sicherheit von Nemolizumab bei diesen Patienten vor.

Impfungen

Es wird empfohlen, dass Patienten alle altersgemäßen Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfrichtlinien vor Beginn der Behandlung abschließen. Die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Patienten, die mit Nemolizumab behandelt werden, soll vermieden werden. Es ist nicht bekannt, ob die Verabreichung von Lebendimpfstoffen während der Behandlung die Sicherheit oder Wirksamkeit dieser Impfstoffe beeinflusst. Es liegen keine Daten über die Reaktion auf Totimpfstoffe vor.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenLebendimpfstoffe

Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung von Nemolizumab mit attenuierten Lebendimpfstoffen wurde nicht untersucht. Lebendimpfstoffe sollen nicht gleichzeitig mit Nemolizumab verabreicht werden.

Totimpfstoffe

Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung von Nemolizumab mit Totimpfstoffen wurde nicht untersucht.

Wechselwirkungen mit Cytochrom P450

Die Wirkungen von Nemolizumab auf die Pharmakokinetik von Midazolam (CYP3A4/5-Substrat), Warfarin (CYP2C9-Substrat), Omeprazol (CYP2C19-Substrat), Metoprolol (CYP2D6-Substrat) und Koffein (CYP1A2-Substrat) wurden in einer Studie bei Patienten mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mittelschwerer bis schwerer AD untersucht. Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Exposition gegenüber CYP450-Substraten im Vergleich zu vor der Nemolizumab-Behandlung beobachtet. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dauer der Haltbarkeit**Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung im Fertigpen**

30 Monate

Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

3 Jahre

Nach erfolgter Rekonstitution muss Nemluvio® innerhalb von 4 Stunden verwendet oder entsorgt werden.

Falls erforderlich, kann der Umkarton mit dem Fertigpen oder der Fertigspritze aus dem Kühlschrank genommen und für einen einzelnen Zeitraum von bis zu 90 Tagen bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank ist in dem dafür vorgesehenen Feld auf dem Umkarton zu vermerken. Nemluvio® darf nicht angewendet werden, wenn das Verfalldatum überschritten ist oder Nemluvio® länger als 90 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde (je nachdem, was früher eintritt).

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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Umfassende Anweisungen für die Verabreichung von Nemluvio® in einem Fertigpen oder in einer Fertigspritze finden sich am Ende der Packungsbeilage. Nemluvio® muss 30 bis 45 Minuten vor der Rekonstitution aus dem Kühlschrank genommen werden. Nemluvio® muss vor der Rekonstitution einer Sichtprüfung unterzogen werden. Es darf nicht angewendet werden, wenn das Pulver nicht weiß ist oder wenn die Flüssigkeit trüb ist oder Schwebstoffe sichtbar sind. Es ist vor der Verabreichung zu überprüfen, ob die Lösung klar und farblos bis leicht gelblich ist und keine Schwebstoffe enthält. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.