

**Dokumentvorlage, Version vom  
04.04.2024**

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

*Nemolizumab (Nemluvio®)*

Galderma Laboratorium GmbH

### **Modul 3 A**

*Behandlung der mittelschweren bis schweren  
atopischen Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren, die  
für eine systemische Therapie in Betracht kommen*

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

Stand: 14.02.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	36
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.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	72
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	74
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	75

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	76
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	79

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Berechnung des EASI.....	22
Tabelle 3-2: Schweregrad der atopischen Dermatitis gemäß IGA.....	23
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: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-8: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr .....	55
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	59
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	60
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	61
Tabelle 3-13: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	72
Tabelle 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	74
Tabelle 3-15: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	78

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BNP	natriuretisches Peptid Typ B ( <i>Brain Natriuretic Peptide</i> )
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
cDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FLG	Filaggrin-Gen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
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
ILC	<i>Innate Lymphoid Cells</i>
IU	Internationale Einheit ( <i>International Unit</i> )
JAK	Januskinase
LPI	<i>Last Patient In</i>

LPFV	<i>Last Patient First Visit</i>
NB-UVB	<i>Narrowband ultraviolet B</i>
NRS	numerische Rating-Skala
oSCORAD	<i>Objective SCORing Atopic Dermatitis</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OSMR $\beta$	Oncostatin-M-Rezeptor $\beta$
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PO-SCORAD	<i>Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis</i>
Q4W	alle 4 Wochen
Q8W	alle 8 Wochen
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PZN	Pharmazentralnummer
SAS	<i>Statistical Analysis Software</i>
SCORAD	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikoide ( <i>Topical Corticosteroids</i> )
UV	ultraviolett
VAS	visuelle Analogskala

### 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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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.*

Nemolizumab ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].

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).

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Am 26.09.2018 fand zu Nemolizumab ein erstes Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vor Beginn der Phase-III-Studien statt (Beratungsanforderung 2018-B-136). Dabei wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Nemolizumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis, die nicht adäquat mit topischen Therapien kontrolliert werden kann, festgelegt [2]:

- a) für Kinder ab 12 Jahren ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie (unter Berücksichtigung folgender Therapien: TCS der Klassen 2 bis 4, topisches Tacrolimus, Ciclosporin);
- b) für Erwachsene ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie (unter Berücksichtigung folgender Therapien: TCS der Klassen 2 bis 4, topisches Tacrolimus, UV-Therapie [UVA, NB-UVB], systemische Glukokortikoide [nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie], Ciclosporin, Dupilumab).

Mit Schreiben vom 29.05.2020 informierte der G-BA die Galderma Laboratorium GmbH (im Folgenden Galderma) über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [3]. Darin legte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt fest:

- a) für Patienten<sup>1</sup>, für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie (unter Berücksichtigung folgender Therapien: TCS der Klassen 2 bis 4, topisches Tacrolimus, UV-Therapie [UVA, NB-UVB; nur für Erwachsene], systemische Glukokortikoide [nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie], Ciclosporin);
- b) für Patienten, für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI).

Am 29.02.2024 holte Galderma eine weitere Beratung durch den G-BA ein (Beratungsanforderung 2023-B-356). Der G-BA legte darin 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, fest. Die Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) schloss der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie aus mit der Begründung, bei diesen Wirkstoffen handele es sich um neue Therapieoptionen, deren Stellenwert noch nicht abschließend beurteilbar sei. Darüber hinaus bestünden aufgrund des PRAC-Verfahrens der EMA Einschränkungen im Sicherheitsprofil, sodass die benannten JAK-Inhibitoren derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt würden [4].

*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*

---

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

*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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Galderma stimmt der Festlegung des GBA insoweit zu, dass Dupilumab für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Darüber hinaus sieht Galderma jedoch unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien 1 bis 4 auch die JAK-Inhibitoren Abrocitinib und Upadacitinib (in der Wirkstärke 30 mg) als zweckmäßige Vergleichstherapien für bestimmte Patienten an. Da die Therapieentscheidung auf Basis patientenindividueller Kriterien erfolgt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Galderma eine **patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Dupilumab, Abrocitinib und Upadacitinib (30 mg)**, jeweils ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI. Dies wird im Folgenden näher erläutert.

### ***Kriterium 1***

Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet sind neben Nemolizumab TCS der Klassen 2 bis 4, Pimecrolimus, Tacrolimus, systemische Glukokortikoide, Ciclosporin, Antihistaminika, Dupilumab, Baricitinib, Tralokinumab, Upadacitinib, Abrocitinib und Lebrikizumab [4].

### ***Kriterium 2***

Als nichtmedikamentöse Behandlungen kommen laut G-BA UV-Therapien (UVA1, NB-UVB und Balneophototherapie) infrage [4].

### ***Kriterium 3***

Von den genannten Therapien liegen für Dupilumab, Baricitinib, Tralokinumab, Upadacitinib, Abrocitinib und Lebrikizumab Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Für die Wirkstoffe Tralokinumab, Baricitinib und Lebrikizumab ist für keine Patientengruppe ein Zusatznutzen belegt. Für Dupilumab, Upadacitinib (30 mg) und Abrocitinib hat der G-BA jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten beschlossen. Den beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab leitete der G-BA aus dem Vergleich mit einem patientenindividuell optimierten Therapieregime unter Berücksichtigung von TCS, Tacrolimus, UV-Therapie, systemischen Glukokortikoiden sowie Ciclosporin ab [5]. Die Nutzenbewertungsbeschlüsse zu Upadacitinib (30 mg) und Abrocitinib fasste der G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dupilumab; dieser beruhte in beiden Fällen auf den Ergebnissen von direkt mit Dupilumab vergleichenden klinischen Studien [6, 7]. Für jugendliche Patienten ab 12 Jahren ist einzig für Dupilumab ein Zusatznutzen von nicht quantifizierbarem Ausmaß belegt, der auf einem Evidenztransfer von erwachsenen auf jugendliche Patienten beruht [8].

#### **Kriterium 4**

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse ist in der S3-Leitlinie zur atopischen Dermatitis aus dem Jahr 2023 abgebildet [9]: 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.

Die Leitlinie weist auf die identische Empfehlungsstärke für die Therapie mit den JAK-Inhibitoren und den Biologika hin und betont, dass die Auswahl der im Einzelfall bestgeeigneten Substanz patientenindividuell und unter Einbeziehung der Patienten im Rahmen eines *“shared-decision-making“* erfolgen soll [9]. Diese patientenindividuelle Therapieentscheidung orientiert sich an Risikofaktoren für unerwünschte Ereignisse, Komorbiditäten sowie der Krankheitsschwere und -ausprägung.

Die atopische Dermatitis ist eine sehr heterogene Erkrankung [10, 11]. So ist die klinische Ausprägung hinsichtlich Lokalisation, Schweregrad, Morphologie und Verlauf sehr variabel. Zudem kann die atopische Dermatitis mit einer Reihe von Komorbiditäten einhergehen. Bei der Therapiewahl müssen somit sowohl die Heterogenität der Erkrankung als auch patientenindividuelle Aspekte berücksichtigt werden. Dies ergibt eine komplexe Therapiesituation, in der dem Behandler in der Versorgungsrealität einerseits Biologika und andererseits JAK-Inhibitoren zur Auswahl stehen.

Die EMA hat im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens für die JAK-Inhibitoren ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, venöse Thromboembolien, schwerwiegende Infektionen sowie maligne Erkrankungen festgestellt. Daraus resultieren Warnhinweise und Einschränkungen für den Einsatz der JAK-Inhibitoren, die in einem Rote-Hand-Brief sowie den Fachinformationen festgehalten wurden [12-15]. 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. Für Patienten, die die oben genannten Risikofaktoren nicht aufweisen, also insbesondere jüngere Patienten ohne weitere Komorbiditäten, sind JAK-Inhibitoren grundsätzlich eine zweckmäßige Therapieoption. Die mittlerweile vorliegenden Auswertungen zur Langzeitsicherheit von Upadacitinib und Abrocitinib ergaben keine neuen Sicherheitssignale und bestätigten die bereits bekannten Risiken [16, 17]. Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören beispielsweise schwerwiegende Infektionen wie Herpes zoster und Pneumonien. In der Gesamtschau ist das Sicherheitsprofil jedoch vor allem bei jüngeren Patienten gut handhabbar.

Im Vergleich mit den JAK-Inhibitoren weisen die Biologika, die die Signalwege von Interleukin-(IL-)4 und IL-13 blockieren, generell ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil auf, dennoch können auch bei der Anwendung von Dupilumab sowie Tralokinumab und

Lebrikizumab Nebenwirkungen auftreten. Hier sind insbesondere Augenerkrankungen wie Konjunktivitis und Keratitis zu nennen [18-20]. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für solche okulären Nebenwirkungen, sollte dieser Aspekt in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden.

Die Therapieentscheidung leitet sich weiterhin aus der Krankheitsschwere und Krankheitslast ab. Neben den Hautveränderungen ist der Pruritus das Hauptsymptom der atopischen Dermatitis, welches für die Patienten sehr belastend sein kann, und dessen schnelle Linderung ein wichtiges Therapieziel ist [21, 22]. Die S3-Leitlinie weist darauf hin, dass die JAK-Inhibitoren einen raschen Wirkeintritt haben, während die Antikörper Dupilumab und Tralokinumab einige Wochen benötigen, um ihre volle Wirkung zu entfalten [9]. Damit übereinstimmend erläuterten Kliniker im Rahmen der Anhörung zur Nutzenbewertung von Lebrikizumab, dass bisher bei Vorliegen einer hohen Krankheitsschwere JAK-Inhibitoren aufgrund des schnelleren Ansprechens die Therapie der Wahl sind, beispielsweise bei schwerem, quälendem Pruritus [23].

Eine besondere therapeutische Herausforderung stellt die Behandlung der atopischen Dermatitis im Kopf-Hals-Bereich dar [24]. Real-World-Daten deuten auf eine geringe Wirksamkeit von Dupilumab bei atopischer Dermatitis im Kopf-Hals-Bereich hin: So erreicht ein relevanter Anteil der Patienten mit Hautsymptomen im Kopf-Hals-Bereich keine Abheilung in diesen sichtbaren und damit für Patienten besonders bedeutenden Arealen [25-27]. Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass Upadacitinib bei diesen Patienten gut wirksam ist [28].

### ***Fazit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Entsprechend § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Unter Berücksichtigung der vom G-BA definierten Kriterien 1 bis 4 kommen dabei sowohl Dupilumab als auch Abrocitinib und Upadacitinib in der Wirkstärke 30 mg als zweckmäßige Vergleichstherapien in der vorliegenden Indikation infrage:

- Alle 3 Wirkstoffe werden gleichberechtigt von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen.
- 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 sind bereits seit mehreren Jahren zugelassen (zuletzt Abrocitinib im Dezember 2021) und sind im Versorgungsalltag in Deutschland etabliert. Alle 3 Wirkstoffe haben folglich 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** (unabhängig vom Alter) sowie **Abrocitinib und Upadacitinib (30mg)** (für erwachsene Patienten) zur Auswahl, jeweils ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Quellen wurden die Fachinformation sowie die finalen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen sowie das Schreiben des G-BA zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Des Weiteren wurden Informationen zur Therapie aus der deutschen Leitlinie zur Behandlung der atopischen Dermatitis herangezogen. Diese wurde über eine Recherche auf der Seite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) identifiziert. Die Suche wurde im Juni 2024 durchgeführt und letztmalig am 15.01.2025 aktualisiert.

Zusätzlich wurde eine freie Internetsuche sowie eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed nach Publikationen zur Therapie zur atopischen Dermatitis durchgeführt. Folgende Suchbegriffe wurden in unterschiedlichen Schreibweisen verwendet: *atopic dermatitis, eczema, management, treatment, dupilumab, upadacitinib, abrocitinib*. Die Suche wurde im Juni 2024 durchgeführt und letztmalig am 15.01.2025 aktualisiert.

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Galderma Laboratorium GmbH (2025): Produktinformation für Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung im Fertigpen (Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); Stand: Februar 2025. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nemluvio>.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-136 (atopische Dermatitis).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Schreiben des G-BA vom 29.05.2020; Betreff: Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2018-B-136.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2023-B-356 (atopische Dermatitis).
5. 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 (atopische Dermatitis, Erwachsene). [Zugriff: 09.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf).
6. 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: 09.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5283/2022-02-17\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-712\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5283/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_BAnz.pdf).
7. 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, Erwachsene). [Zugriff: 17.12.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07\\_AM-RL-XII\\_Abrocitinib\\_D-771\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_BAnz.pdf).
8. 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: 09.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf).
9. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. (2023): S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027). [Zugriff: 12.04.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-027>.
10. Chovatiya R, Silverberg JI (2022): The Heterogeneity of Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol*; 21(2):172-6.
11. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S (2020): Atopic dermatitis. *Lancet*; 396(10247):345-60.
12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2023): Rote-Hand-Brief: 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: 31.08.2024]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-januskinase.html>.
13. Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

14. Lilly Deutschland GmbH (2017): Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. PFIZER PHARMA GmbH (2021): Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, Nash P, Irvine AD, Deodhar A, et al. (2023): Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open*; 9(1):e002735.
17. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop K, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, et al. (2024): Integrated Safety Update of Abrocitinib in 3802 Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Data from More than 5200 Patient-Years with Up to 4 Years of Exposure. *Am J Clin Dermatol*; 25(4):639-54.
18. Almirall Hermal GmbH (2023): Ebglyss® 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fertigpen; Fachinformation. Stand: Februar 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fertigpen; Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. (2018): Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 121(3):340-7.
22. Legat FJ (2021): Itch in Atopic Dermatitis - What Is New? *Front Med (Lausanne)*; 8:644760.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff Lebrikizumab (D-994). [Zugriff: 31.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1035/24-04-22\\_Wortprotokoll\\_Lebrikizumab\\_D-994.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1035/24-04-22_Wortprotokoll_Lebrikizumab_D-994.pdf).
24. Gori N, Ippoliti E, Peris K, Chiricozzi A (2023): Head and neck atopic dermatitis: still a challenging manifestation in the biologic era. *Expert Opin Biol Ther*; 23(7):575-7.
25. Chiricozzi A, Gori N, Di Nardo L, Antonelli F, Caruso C, Caldarola G, et al. (2022): Therapeutic Impact and Management of Persistent Head and Neck Atopic Dermatitis in Dupilumab-Treated Patients. *Dermatology*; 238(4):717-24.
26. Vittrup I, Krogh NS, Larsen HHP, Elberling J, Skov L, Ibler KS, et al. (2023): A nationwide 104 weeks real-world study of dupilumab in adults with atopic dermatitis: Ineffectiveness in head-and-neck dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 37(5):1046-55.
27. Gori N, Chiricozzi A, Malvaso D, D'Urso DF, Caldarola G, De Simone C, et al. (2021): Successful Combination of Systemic Agents for the Treatment of Atopic Dermatitis Resistant to Dupilumab Therapy. *Dermatology*; 237(4):535-41.
28. Gori N, Ippoliti E, Antonelli F, Peris K, Chiricozzi A (2023): Successful response to upadacitinib in the treatment of atopic dermatitis lesions involving sensitive and visible areas resistant to dupilumab treatment. *Clin Exp Dermatol*; 48(5):558-9.

## 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.*

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 und ein breites Spektrum an Phänotypen und Verläufen charakterisiert [1-3]. Als chronische Krankheit hat die atopische Dermatitis mit ihrer Symptomatik einen starken negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die mentale Gesundheit der Patienten [3, 4].

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 [1, 2].

#### **Klinisches Erscheinungsbild und Krankheitslast**

Obwohl es einige Standardmerkmale der atopischen Dermatitis gibt, wie das Vorliegen ekzematöser Läsionen sowie die generelle Hauttrockenheit (Xerose), ist für die Erkrankung eine große Heterogenität beschrieben [1, 2, 5, 6]. Das klinische Erscheinungsbild kann je nach Alter, Krankheitsstadium, geografischer Lage und Ethnizität des Patienten variieren.

Die atopische Dermatitis ist durch stark juckende ekzematöse Hautläsionen gekennzeichnet [1]. Diese können lokalisiert und umschrieben oder generalisiert sein. Die Lokalisation und Morphologie der Ekzeme ist sehr variabel und altersabhängig. Akute Ekzeme sind durch Nässen, Ödeme, Verkrustungen und Rötungen (Erytheme) gekennzeichnet, während chronische Ekzeme mit Xerose, Verdickung der Haut (Lichenifikation) und Depigmentierung einhergehen [7]. Allerdings können beide Arten von Läsionen bei ein und derselben Person auftreten, vor allem während akuter Krankheitsschübe. Bei Jugendlichen und Erwachsenen sind die Läsionen häufig an den Beugeseiten der Extremitäten sowie am Hals und im Gesicht lokalisiert [1, 7]. Die häufigste morphologische Variante sind ovale erythematöse Plaques mit peripheren Papeln und Papulovesikeln. Manche Patienten weisen auch noduläre Läsionen oder eine großflächige Hautrötung (Erythrodermie) auf [7].

Das Leitsymptom der atopischen Dermatitis ist ein anhaltendes und ausgeprägtes Jucken (Pruritus) [2]. Pruritus ist das häufigste Krankheitssymptom und wird von den Patienten auch

als das belastendste Symptom wahrgenommen [8, 9]. Der Pruritus wird oft von Empfindungen wie Schmerzen, Stechen, Brennen und Kribbeln begleitet [6, 10].

Intensität, Häufigkeit und Dauer des Pruritus korrelieren in der Regel mit dem Schweregrad der Erkrankung [11]. Aber auch bei leichten Formen der atopischen Dermatitis kann mitunter schwerer Pruritus auftreten (sog. Juckreiz-dominanter Typ der atopischen Dermatitis) [12]. Pruritus ist der stärkste Prädiktor für den subjektiven Schweregrad [3, 13].

Der beständige Pruritus verursacht das unkontrollierbare Bedürfnis sich zu kratzen. Das Kratzen bewirkt durch den erzeugten Schmerz zwar eine kurzfristige Erleichterung, verstärkt letztlich aber sowohl die Inflammation als auch den Pruritus, wodurch weiteres Kratzen verursacht wird und die Symptomatik sich verschlimmert (Juck-Kratz-Zyklus). Das Pruritus-bedingte Kratzen führt zu Exkorationen (Hautabschürfungen), Blutungen, Verkrustungen sowie Lichenifikation (Verdickung der Haut) [1].

Die atopische Dermatitis bedingt eine hohe Krankheitslast und beeinträchtigt viele Aspekte des Lebens. Ein Großteil der Patienten berichtet von Schlafstörungen aufgrund des Pruritus. Pruritus tritt häufiger abends und nachts auf oder verstärkt sich am Abend [10]. Infolgedessen haben die Patienten Schwierigkeiten einzuschlafen, sind nachts häufiger wach und wachen früher am Morgen auf, was die allgemeine Schlafdauer und -qualität beeinträchtigt [14, 15]. Die mangelnde physische und psychische Regeneration in der Nacht kann die Aufmerksamkeit tagsüber verringern und sich negativ auf die schulischen und beruflichen Leistungen auswirken. Auch das Privatleben der Patienten sowie die Beziehungen zu Familie und Freunden werden durch den Mangel an ausreichendem Schlaf negativ beeinflusst [15-17].

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 [9, 11, 15].

Darüber hinaus ist die atopische Dermatitis mit einer beeinträchtigten mentalen Gesundheit bzw. erhöhten psychischen Krankheitslast verbunden [9]. Patienten mit atopischer Dermatitis weisen ein signifikant höheres Risiko für psychische Erkrankungen wie Angstzustände, Depressionen und Suizidalität auf [3, 13, 18]. Der stärkste Prädiktor für psychische Erkrankungen bei atopischer Dermatitis ist der Pruritus [13].

Neben den schon genannten krankheitsassoziierten Symptomen und Begleiterscheinungen können weitere Komplikationen auftreten. So stellen dermale Superinfektionen, beispielsweise Impetiginisierung der läsionalen Haut durch *Staphylococcus aureus* oder virale Superinfektion durch Herpes-simplex-Viren (Eczema herpeticum), typische Komplikationen der atopischen Dermatitis dar [19-21].

## **Ätiologie und Pathogenese**

Die Pathogenese der atopischen Dermatitis ist noch nicht vollständig verstanden. Man geht davon aus, dass es sich um ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Elemente handelt: genetische Faktoren, eine Dysfunktion der Hautbarriere, eine Dysregulation des Immunsystems sowie ein abnormales Mikrobiom [1, 2]. Diese Faktoren sind eng miteinander verbunden und verstärken sich gegenseitig.

### ***Genetische Disposition***

Genetische Faktoren tragen stark zur Pathogenese der atopischen Dermatitis bei, somit besteht eine ausgeprägte familiäre Disposition [1, 2]. Beteiligte Genloci betreffen einerseits Gene, die im Immunsystem eine Rolle spielen, beispielsweise bei der Typ-2-Differenzierung, der T-Zell-Aktivierung sowie dem angeborenen Immunsystem, und andererseits Gene, die für die Hautbarriere wichtig sind.

Der stärkste identifizierte Risikofaktor betrifft Mutationen des Filaggrin-Gens *FLG* [1, 2]. Filaggrin wird in epidermalen Keratinozyten exprimiert und spielt eine zentrale Rolle für die Hautbarriere, indem es die physische Integrität der Hautbarrierematrix erhält und dem Wasserverlust entgegenwirkt. *Loss-of-function*-Mutationen von *FLG* prädisponieren aus diesem Grund stark für atopische Dermatitis, aber auch weitere atopische Erkrankungen wie Asthma.

Andere Genloci, die mit atopischer Dermatitis in Verbindung stehen, sind das Typ-2-Zytokincluster auf dem Chromosom 5q31.1, welches unter anderem die Gene für die IL-4 und IL-13 codiert, sowie Chromosom 11q13.5 [2].

### ***Dysfunktion der Hautbarriere***

Die Hautbarriere bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist sowohl im Bereich der Hautläsionen als auch im Bereich nichtläsionaler Haut strukturell und funktionell gestört [1, 2]. Unter anderem sind die Proliferation, Differenzierung und Funktion der Keratinozyten beeinträchtigt. Daraus resultieren eine atypische Hautentwicklung und die Barrieredysfunktion.

Die Störung der Hautbarriere ist multifaktoriell und beruht einerseits auf genetischen Faktoren, wie *FLG*-Mutationen, und andererseits auf mechanischer Schädigung durch das Kratzen [2]. Entzündungsprozesse in der Haut verstärken weiterhin die Barrierestörung, beispielsweise durch übermäßige Expression von Entzündungsmediatoren wie IL-4, IL-13 und IL-31 (siehe Abschnitt zur Immun-Dysregulation).

Aufgrund der geschwächten Hautbarriere können irritierende Substanzen und Allergene leichter in die Haut eindringen, was Entzündungsreaktionen auslöst und verstärkt [1, 2]. Eine defekte Hautbarriere führt zudem zu einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust, wodurch die Haut trocken und rissig wird. Die Hauttrockenheit verschlimmert den Pruritus und die Entzündung.

### ***Immunologische Dysregulation***

Ein wesentlicher Aspekt der Pathogenese der atopischen Dermatitis sind Entzündungsprozesse in der Haut. Sowohl die läsionale als auch die nichtläsionale Haut weist Infiltrate vorwiegend aus CD4<sup>+</sup> T-Zellen auf, welche als die hauptsächlichen Treiber der Entzündung angesehen werden [2, 21]. Zudem ist eine Aktivierung von antigenpräsentierenden Zellen, wie inflammatorischen dendritischen Zellen, natürlichen lymphoiden Zellen (*Innate Lymphoid Cells*, ILC) und Langerhans-Zellen zu beobachten. Die Freisetzung von Alarminen infolge der Hautbarrierestörung aktiviert Typ-2-vermittelte Immunreaktionen: aktivierte T-Helfer-Zellen vom Typ 2 (T<sub>H</sub>2-Zellen) setzen IL-4, IL-13, IL-31 und IL-10 frei, T<sub>H</sub>22-Zellen sezernieren IL-22 [2, 21]. Makrophagen vom Typ M2 produzieren IL-31 [22]. In B-Zellen wird ein Immunglobulin-(Ig-)Klassenwechsel induziert und antigenspezifisches IgE wird freigesetzt [2, 21].

Die Entzündungsmediatoren wie IL-4, IL-13 und IL-31 fördern alle den Pruritus und tragen zur Beeinträchtigung der Hautbarriere bei [14, 15].

Pruritus wird bei atopischer Dermatitis durch eine komplexe Interaktion von neurogenen und immunologischen Faktoren verursacht. Insbesondere das IL-31-Netzwerk, das mehrere Zelltypen wie T-Zellen, Makrophagen, Basophile und Typ-2-Zytokine umfasst, ist an der Pathogenese des Pruritus bei atopischer Dermatitis beteiligt [22, 23]. Die Aktivierung des IL31-Rezeptors an sensorischen Nervenendigungen führt zu einer direkten Übertragung des peripheren Juckreiz-Signals an das zentrale Nervensystem. Durch einen Axon-Reflex-Mechanismus werden benachbarte Nervenäste aktiviert und Neuropeptide in die Haut freigesetzt, wodurch eine neurogene Entzündung ausgelöst werden kann [24, 25]. Sensorische Nervenendigungen in der Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis weisen beide Untereinheiten des IL-31-Rezeptors auf: IL-31-Rezeptor-A (IL31RA) und Oncostatin-M-Rezeptor  $\beta$  (OSMR $\beta$ ) [26]. Die IL-31-Stimulation bewirkt ein verstärktes neuronales Wachstum, das wahrscheinlich zu einer neuronalen Überempfindlichkeit, einer Zunahme des peripheren Pruritus und einer neurogenen Entzündung führt, beispielsweise des natriuretischen Peptids Typ B (*Brain Natriuretic Peptide*, BNP) [26].

Darüber hinaus wirkt sich IL-31 negativ auf die Integrität der Hautbarriere aus, woraus eine atypische Hautentwicklung und die Barrieredysfunktion resultieren. Dies führt zum transepidermalen Eindringen von Allergenen und Krankheitserregern, wodurch wiederum die IL-31-induzierte Dysregulation der Keratinozyten-Differenzierung und die Entzündung aufrechterhalten wird [27-29].

### ***Störung des Mikrobioms***

Die atopische Dermatitis geht mit einem abnormalen Mikrobiom der Haut einher, wobei eine verringerte bakterielle Diversität und häufig eine dominante Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* zu beobachten ist [2]. Ob dies eine Folge der Erkrankung ist oder bereits zur Krankheitsentstehung beiträgt, ist noch nicht geklärt. Studien belegen jedoch, dass eine Besiedlung mit *S. aureus* unter anderem zur Hautbarrierestörung bei der atopischen Dermatitis beiträgt und die Entzündungsprozesse verstärkt [2].

## Diagnose

Die Diagnostik bei atopischer Dermatitis umfasst eine Anamnese und die Untersuchung der gesamten Haut [30]. Zudem sollten mögliche psychosomatische, ernährungsbedingte oder durch andere Umgebungsfaktoren bedingte Auslöser ermittelt werden. Eine Biopsie zur Abgrenzung von Differentialdiagnosen kann in seltenen Fällen sinnvoll sein.

Die Diagnosestellung der atopischen Dermatitis beruht auf einer klinischen Beurteilung der morphologischen Charakteristika und Lokalisation der ekzematösen Läsionen, der vorliegenden klinischen Zeichen und Symptome sowie der Krankheitsgeschichte [1, 21]. Zur Unterstützung der Diagnosestellung wurden Diagnosekriterien entwickelt: Am etabliertesten sind die Kriterien von Hanifin und Rajka sowie die Kriterien der *American Academy of Dermatology* (AAD), welche jeweils essenzielle sowie häufige und weitere assoziierte Merkmale der atopischen Dermatitis definieren [31]. Die essenziellen Merkmale sind

- Pruritus,
- akute, subakute oder chronische ekzematöse Läsionen mit typischer Morphologie und altersspezifischen Mustern,
- chronischer oder rezidivierender Verlauf.

Wichtige Merkmale der atopischen Dermatitis, die in den meisten Fällen vorliegen, sind ein früher Krankheitsbeginn, eine persönliche oder familiär atopische Vorgeschichte sowie trockene Haut.

## Klassifikation

Der Schweregrad der atopischen Dermatitis ergibt sich zum einen aus dem Ausmaß, der Lokalisation und der Schwere der Läsionen und zum anderen aus den subjektiv empfundenen krankheitsbezogenen Symptomen, wie der Intensität des Pruritus, der Beeinträchtigung des Schlafes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [32, 33]. Die atopische Dermatitis kann je nach Schweregrad der Läsionen und/oder der krankheitsbezogenen Symptome leicht, mittelschwer oder schwer sein. Auch bei Formen der atopischen Dermatitis mit leichten bis mittelschweren Hautveränderungen kann mitunter schwerer Juckreiz auftreten (sog. Juckreiz-dominanter Typ) [12].

Insbesondere in klinischen Studien haben sich drei validierte Instrumente zur Bestimmung des Schweregrades der atopischen Dermatitis etabliert: EASI (*Eczema Area and Severity Index*), SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) und POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*). Darüber hinaus ist auch die IGA-Skala (*Investigator's Global Assessment*) als einfache Methode zur Erfassung der Schwere der Hautveränderungen gebräuchlich.

Für die Erfassung der krankheitsbezogenen Symptome (insbesondere Pruritus und Schlafstörungen) sowie der Lebensqualität durch den Patienten stehen ebenfalls verschiedene etablierte und validierte Instrumente zur Verfügung, die untenstehend erläutert werden.

**EASI**

Der EASI ist ein Instrument zur Bestimmung der Krankheitsschwere durch den Behandler auf Basis des Ausmaßes und des Schweregrads der Hautveränderungen. Hinsichtlich der Schwere werden die Aspekte Erytheme (E), Induration/Papelnbildung (I), Exkoration (Ex) und Lichenifikation (L) auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (stark) – aufgeschlüsselt nach Körperregionen (Kopf und Hals, Rumpf, obere Gliedmaßen, untere Gliedmaßen) – bewertet (siehe Tabelle 3-1). Des Weiteren wird das Ausmaß der betroffenen Hautoberfläche als Anteil auf einer Skala von 0 – 6 (entsprechend 0 – 100 %) in den Körperregionen erfasst. Die Werte der Körperregionen werden zu einem Gesamtwert im Bereich von 0 – 72 zusammengefasst, wobei höhere Werte eine schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis anzeigen [34]. Ein EASI > 7 gilt als mittelschwere und ein EASI > 21 als schwere atopische Dermatitis [35].

Tabelle 3-1: Berechnung des EASI

Körperregion	EASI-Wert
Kopf und Hals	$(E + I + Ex + L) \times \text{Fläche} \times 0,1$
Obere Gliedmaßen	$(E + I + Ex + L) \times \text{Fläche} \times 0,2$
Rumpf	$(E + I + Ex + L) \times \text{Fläche} \times 0,3$
Untere Gliedmaßen	$(E + I + Ex + L) \times \text{Fläche} \times 0,4$
EASI =	Summe der 4 Werte für die Körperregionen
Quelle: übersetzt nach [34] Die Fläche (betroffene Hautoberfläche) ist wie folgt definiert: 0 = 0 %; 1 = 1 – 9 %; 2 = 10 – 29 %; 3 = 30 – 49 %; 4 = 50 – 69 %; 5 = 70 – 89 %; 6 = 90 – 100 %. E: Erythem; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; Ex: Exkoration; I: Induration/Papelnbildung; L: Lichenifikation	

**SCORAD**

Der SCORAD ist ein Instrument zur Bestimmung der Krankheitsschwere der atopischen Dermatitis anhand des Ausmaßes und des Schweregrads der Hautveränderungen sowie des Schweregrades der Symptome Pruritus und Schlafstörungen [36]. Im Detail werden folgende 3 Komponenten erfasst:

- Abschätzung des Ausmaßes der betroffenen Körperoberfläche durch den Behandler
- Intensität: Beurteilung der Aspekte Erythem, Ödem/Papelnbildung, Nässen/Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit nicht betroffener Haut, jeweils auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (schwer); Beurteilung durch den Behandler
- Pruritus und Schlafstörung: Beurteilung durch den Patienten auf einer visuellen Analog-Skala (VAS) von 0 bis 10

Der SCORAD kann Werte von 0 bis 103 annehmen, wobei höhere Werte eine schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis anzeigen [36]. Ein SCORAD  $\geq 25$  gilt als mittelschwere und ein SCORAD  $> 50$  als schwere atopische Dermatitis [37].

Neben dem Gesamtwert für den SCORAD wird teilweise auch der oSCORAD (*Objective SCORAD*) angegeben, der nur die Items zum Ausmaß und zur Intensität der Hautsymptome beinhaltet und einen Maximalwert von 83 annehmen kann [38]. Eine weitere Variante ist der rein patientenberichtete PO-SCORAD (*Patient-Oriented SCORAD*) [39].

### **POEM**

Der POEM ist ein Instrument zur patientenberichteten Einschätzung des Ausmaßes bzw. der Schwere der Symptome (Pruritus, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut und trockene Haut) innerhalb der letzten Woche. In 7 Fragen beurteilt der Patient jeweils auf einer Skala von 0 (kein Tag) bis 4 (jeden Tag), wie häufig das jeweilige Symptom auftrat. Aus den Antworten wird der Gesamtwert berechnet, der maximal einen Wert von 28 Punkten annehmen kann. Ein höherer Wert zeigt eine schwerere Ausprägung der atopischen Dermatitis an [40]. Ein POEM  $\geq 8$  gilt als mittelschwere und ein POEM  $\geq 17$  als schwere atopische Dermatitis [41].

### **IGA**

Die IGA-Skala umfasst 5 Punkte von 0 (erscheinungsfrei) bis 4 (schwer) und wird durch den Behandler verwendet, um objektiv den globalen Schweregrad der atopischen Dermatitis zu beurteilen (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Schweregrad der atopischen Dermatitis gemäß IGA

<b>Status</b>	<b>Punkte</b>	<b>Beschreibung</b>
erscheinungsfrei	0	Geringfügige verbleibende Hypo-/Hyperpigmentierung, ohne Erythem oder Induration/Papelbildung, ohne Nässen/Krustenbildung
fast erscheinungsfrei	1	Sehr schwach rosafarbenes Erythem mit kaum wahrnehmbarer Induration/Papelbildung und ohne Nässen/Krustenbildung
leicht	2	Schwach rosafarbenes Erythem mit leichter Induration/Papelbildung und ohne Nässen/Krustenbildung
mittelschwer	3	Rosa-rotes Erythem mit moderater Induration/Papelbildung mit oder ohne Nässen/Krustenbildung
schwer	4	Tiefrotes oder leuchtend rotes Erythem mit schwerer Induration/Papelbildung mit Nässen/Krustenbildung

Quelle: Übersetzung nach [42]

IGA: *Investigator's Global Assessment*

### **Pruritus und Schlafstörungen**

Etablierte Instrumente zur einfachen Erfassung der Schwere des Pruritus sind die numerische Rating-Skala (NRS) und die VAS [43]. Die NRS ist eine numerische 11-Punkte-Skala, bei der

0 „keinen Pruritus“ und 10 „den schlimmsten vorstellbaren Pruritus“ anzeigt. Die VAS ist hingegen eine horizontale 10-cm-Linie, auf der die Patienten die Intensität des Pruritus mit einem vertikalen Strich markieren, wobei 0 cm „keinen Pruritus“ und 10 cm „den schlimmsten vorstellbaren Pruritus“ markiert.

Für Patienten mit chronischem Pruritus wurden folgende Schweregrade, basierend sowohl auf der VAS als auch der NRS, definiert:

- milder Pruritus ( $> 0$  bis  $< 3$ ),
- mittelschwerer Pruritus ( $\geq 3$  bis  $< 7$ ),
- schwerer Pruritus ( $\geq 7$  bis  $< 9$ ) und
- sehr schwerer Pruritus ( $\geq 9$ ) [44].

Analog zur Erfassung der Schwere des Pruritus können die VAS und NRS auch zur Erfassung der Beeinträchtigung des Schlafes genutzt werden [45].

### ***Lebensqualität und psychische Gesundheit***

Die Krankheitsschwere der atopischen Dermatitis spiegelt sich in einer entsprechenden Verringerung der Lebensqualität wider [3, 30]. Deshalb sollten bei der Diagnostik und Behandlung der atopischen Dermatitis auch die psychischen Auswirkungen der Erkrankung auf das Befinden der Patienten sowie psychische Komorbiditäten erhoben werden [30]. Ein häufig genutzter und in verschiedenen dermatologischen Indikationen etablierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) bzw. *Children's Dermatology Life Quality Index* (cDLQI) [46, 47]. Über die *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) kann zudem das Vorliegen von Angst und Depressionen erhoben werden [48]. Die genannten Instrumente und Klassifikationen sind in Modul 4 A detaillierter beschrieben.

### **Beschreibung der Zielpopulation**

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.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nichtmedikamentösen 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.*

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 [3, 4, 9]. Die klinische Ausprägung hinsichtlich Lokalisation, Schweregrad, Morphologie und Verlauf ist sehr variabel; zudem kann die atopische Dermatitis mit einer Reihe von Komorbiditäten einhergehen (siehe Abschnitt 3.2.1). 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 [30, 49, 50]. 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 [30].

Die Notwendigkeit einer Systemtherapie soll anhand der Checklisten standardisiert beurteilt und dokumentiert werden [49, 50]. Die klinischen Eignungskriterien für eine Systemtherapie sind zum einen ein relevanter objektiver Schweregrad (d. h. globaler Schweregrad  $\geq 3$  auf einer 5-teiligen Skala oder EASI  $> 15$  oder SCORAD  $> 40$  bzw. oSCORAD  $> 20$  oder therapierefraktär befallene Körperoberfläche von  $> 10\%$  oder therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven/sichtbaren Arealen oder  $> 10$  Schübe pro Jahr unter derzeitiger Therapie) und zum anderen eine relevante subjektive Belastung (d. h. DLQI  $> 10$  oder Pruritus  $> 6$  auf der NRS/VAS oder relevante Störung des Nachtschlafs wegen Pruritus/Ekzem). Darüber hinaus muss ein fehlendes Ansprechen auf Lokal- oder Phototherapie vorliegen oder wahrscheinlich sein. Wenn alle 3 Kriterien erfüllt sind, soll eine Systemtherapie eingeleitet werden.

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.

Sowohl die Biologika als auch die JAK-Inhibitoren zeigen generell eine gute Wirksamkeit im Hinblick auf die Abheilung der ekzematösen Hautläsionen und die Verringerung des Pruritus, sie unterscheiden sich jedoch 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 [30]. Die Leitlinie weist im Zusammenhang mit der Therapie mit den JAK-Inhibitoren und den Biologika 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 Krankheitschwere sowie das Vorliegen von Risikofaktoren für unerwünschte Ereignisse und Komorbiditäten.

### ***Biologika***

Mit Dupilumab, Tralokinumab und Lebrikizumab stehen 3 monoklonale Antikörper zur Verfügung. Sie sind zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen, die für eine Systemtherapie in Betracht kommen [51-53].

Dupilumab bindet spezifisch an die  $\alpha$ -Kette des IL-4-Rezeptors (IL-4R $\alpha$ ), die an der Signalübertragung von IL-4 und IL-13 beteiligt ist [51]. Tralokinumab und Lebrikizumab binden beide spezifisch an IL-13 [52, 53]. Dupilumab, Tralokinumab und Lebrikizumab hemmen somit 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 (siehe Abschnitt 3.2.1).

### ***JAK-Inhibitoren***

Neben den Biologika sind die JAK-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen, die für eine Systemtherapie in Betracht kommen, zugelassen [54-56].

Abrocitinib und Upadacitinib sind selektive Inhibitoren von JAK1, während Baricitinib eine vergleichbare Affinität zu JAK1 und JAK2 aufweist. Der JAK1-Signalweg ist insbesondere für die Signalübertragung von proinflammatorischen Zytokinen von Bedeutung, beispielweise IL-4, IL-13 und IL-31 [57]. Die Hemmung von JAK1 vermindert somit die der atopischen Dermatitis zugrundeliegende Typ-2-Inflammation (siehe Abschnitt 3.2.1). JAK2 hat darüber hinaus auch Effekte auf Erythropoese, Myelopoese und die Synthese von Megakaryocyten und Thrombozyten und wird deshalb mit unerwünschten Wirkungen wie Blutbildveränderungen in Zusammenhang gebracht.

### **Therapeutischer Bedarf, der durch die bisherigen Therapieoptionen nicht gedeckt wird**

Trotz der Zulassung moderner Systemtherapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis in den letzten Jahren besteht nach wie vor ein therapeutischer Bedarf. Dieser 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.

### ***Wirksamkeitsaspekte***

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) [51-56]. Real-World-

Daten zeigen zudem, dass Dupilumab nicht auf allen Körperregionen gleich wirksam bei der Behandlung der atopischen Dermatitis ist [58-60]. 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. Dupilumab, Tralokinumab und Lebrikizumab, die die Signalwege von IL-4 und/oder IL-13 blockieren) einige Wochen benötigen, um ihre volle Wirkung zu entfalten, während die JAK-Inhibitoren einen raschen Wirkeintritt haben [30]. Damit übereinstimmend erläuterten Kliniker im Rahmen der Anhörung zur Nutzenbewertung von Lebrikizumab, dass bislang bei Vorliegen einer hohen Krankheitslast JAK-Inhibitoren aufgrund des schnelleren Ansprechens die Therapie der Wahl sind, beispielsweise bei schwerem, quälendem Pruritus [61]. Für einen relevanten Teil der Patienten stellen JAK-Inhibitoren jedoch keine sichere Therapieoption dar (siehe unten).

### ***Sicherheitsaspekte***

Die JAK-Inhibitoren weisen für einen großen Teil der Patienten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf. Dennoch unterliegt ihre Anwendung Einschränkungen und erfordert ein umfassendes Monitoring. Die EMA hat im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, venöse Thromboembolien, schwerwiegende 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 [54-56, 62]. 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.

Neben den genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen können weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden, Akne sowie Veränderungen des Blutbildes und von Blutwerten gelegentlich bis häufig auftreten [54-56]. 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 [54-56].

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 [63]. Hier sind insbesondere Augenerkrankungen

wie Konjunktivitis und Keratitis zu nennen, welche generell bei atopischer Dermatitis gehäuft auftreten [64]. 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 [51-53]. In einer Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien bei Patienten mit atopischer Dermatitis war das Risiko für das Auftreten einer Konjunktivitis unter Dupilumab im Vergleich mit der Placebogruppe mehr als doppelt so hoch [65]. Auch Real-World-Daten bestätigen, dass Konjunktivitis ein häufig berichtetes unerwünschtes Ereignis bei der Behandlung der atopischen Dermatitis mit Dupilumab ist [63, 66]. 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 [67].

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 [27, 68, 69]. IL-31 spielt als neuroimmunes Zytokin eine Rolle bei der Induktion und Aufrechterhaltung des Pruritus und trägt zur Hautbarrierestörung bei atopischer Dermatitis bei (siehe Abschnitt 3.2.1).

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 [28, 70].

Die deutsche S3-Leitlinie betont, dass die Therapie des oft quälenden Pruritus eine besondere Herausforderung darstellt [30]. Verschiedene Untersuchungen zur Patientenpräferenz zeigen, dass ein schneller Wirkeintritt – insbesondere in Bezug auf die Linderung des Pruritus – für die Patienten ein wichtiges Therapieziel ist [67, 71]. 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 [59]. 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 2 Tagen bestehen (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 (Details 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 (Details 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 [72].

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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die atopische Dermatitis zählt zu den häufigsten chronischen Hauterkrankungen. Sie geht mit einer großen Krankheitslast sowie Einschränkungen im privaten sowie schulischen bzw. beruflichen Leben einher.

Studien zeigen eine große regionale Variabilität der Prävalenz, die vermutlich auf genetische und Umweltfaktoren zurückzuführen ist. So ermittelte eine internationale Studie zur Prävalenz

und Schwere der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen eine Prävalenz von 2,1 % in Japan und 2,2 % in Deutschland bis zu 7,2 % in Spanien und 8,1 % in Italien [73]. Auch in Bezug auf die geschlechtsspezifische Prävalenz und die Schweregradverteilung zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Ländern. Die regionalen Unterschiede sind zum Teil auch innerhalb eines Landes sichtbar, auch innerhalb Deutschlands [74]. Aus diesem Grund werden im Folgenden lediglich Quellen betrachtet, die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz, Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Schweregradverteilung für Deutschland insgesamt machen.

### **Prävalenz und Inzidenz**

Im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche wurden verschiedene Publikationen identifiziert, die Auswertungen zur Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen in Deutschland enthalten. Darüber hinaus finden sich Analysen zur Prävalenz und Inzidenz bei Erwachsenen und/oder Jugendlichen in den Nutzendossiers zu Dupilumab, Baricitinib und Abrocitinib, in welchen jeweils von den Herstellern beauftragte GKV-Routinedatenanalysen dargestellt sind.

Da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine chronische Erkrankung handelt, ist im Hinblick auf die Zahl der Patienten in Deutschland insbesondere die Prävalenz relevant. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Einjahresprävalenz, sofern nicht anders angegeben.

#### ***Prävalenz und Inzidenz bei Erwachsenen***

Epidemiologische Kennzahlen der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen sind aus 2 Nutzendossiers verfügbar:

- Im Dossier zu Dupilumab ist eine Kassendatenanalyse basierend auf der Arvato-Forschungsdatenbank dargestellt [75]. Dabei wurden für das Jahr 2015 erwachsene Patienten mit einer gesicherten Diagnose für atopische Dermatitis identifiziert. Als gesicherte Diagnose galt eine stationäre Hauptdiagnose oder mindestens 2 ambulante Diagnosen in verschiedenen Quartalen mit den ICD-10-Codes L20.-, L20.0, L20.8 oder L20.9 (M2Q-Kriterium). Die Auswertung ergab eine Prävalenz der atopischen Dermatitis von 1,81 – 1,9 % bei Erwachsenen. Die ermittelte Inzidenz betrug 0,283 %.
- Im Dossier zu Baricitinib ist eine Kassendatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank von Team Gesundheit GmbH dargestellt [76]. Dabei wurden für das Jahr 2018 Patienten mit einer gesicherten Diagnose für atopische Dermatitis identifiziert. Hierbei wurden die gleichen Kriterien wie bei Dupilumab angewendet. Die Auswertung ergab eine Prävalenz der atopischen Dermatitis von 2,19 % bei Erwachsenen. Die ermittelte Inzidenz betrug 0,25 %.

Weitere Angaben zur Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen sind folgenden Quellen zu entnehmen:

Eine Auswertung von Routinedaten der Techniker Krankenkasse ergab für das Jahr 2019 eine Prävalenz der atopischen Dermatitis von 3,3 % bei Erwachsenen ab 20 Jahren [74, 77]. Als

Aufgreifkriterium galt eine stationäre oder ambulante Diagnose mit den ICD-10-Codes L20.-, L20.0, L20.8 oder L20.9.

Die jährlichen Arztberichte der BARMER enthalten zum Teil ebenfalls Angaben zur Prävalenz der atopischen Dermatitis, basierend auf Routinedatenauswertungen der BARMER-Versicherten. Die aktuellste Angabe bezieht sich auf das Berichtsjahr 2019, für welches die Prävalenz der ICD-10-Diagnose L20.- mit 4,6 % bei Erwachsenen angegeben wird (alters- und geschlechtsstandardisiert für die bundesdeutsche Bevölkerung) [78].

In einer internationalen Querschnittsstudie wurde mittels einer webbasierten Befragung im Jahr 2016 eine Prävalenz einer selbstberichteten, ärztlich diagnostizierten atopischen Dermatitis von 2,2 % bei Erwachsenen im Alter von 18 – 65 Jahren in Deutschland festgestellt [73].

Die bevölkerungsbasierte Studie des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) ergab eine Prävalenz von 2,2 % bei Erwachsenen im Alter von 18 – 79 Jahren [79]. Die Studie wurde zwischen 2008 und 2011 durchgeführt. Dabei wurden Probanden in Interviews unter anderem nach dem Vorliegen einer ärztlich diagnostizierten atopischen Dermatitis befragt.

Eine Auswertung von Routinedaten der Gmünder Ersatzkasse (GEK) aus dem Jahr 2009 ergab eine Prävalenz von 3,67 % bei erwachsenen Versicherten [19]. Als Aufgreifkriterium galt eine stationäre oder ambulante Diagnose mit dem ICD-10-Code L20.-.

### ***Prävalenz und Inzidenz bei Jugendlichen***

Epidemiologische Kennzahlen der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren sind aus 2 Nutzendossiers verfügbar:

- Im Dossier zu Dupilumab ist eine Kassendatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank der Vilva Healthcare GmbH dargestellt [80]. Dabei wurden für das Jahr 2015 jugendliche Patienten im Alter von 12 – 17 Jahren mit einer gesicherten Diagnose für atopische Dermatitis identifiziert. Als gesicherte Diagnose galt eine stationäre Hauptdiagnose oder mindestens 2 ambulante Diagnosen in verschiedenen Quartalen mit den ICD-10-Codes L20.-, L20.0, L20.8 oder L20.9 (M2Q-Kriterium). Die Auswertung ergab eine Prävalenz der atopischen Dermatitis von 3,85 %. Die ermittelte Inzidenz betrug 0,409 %.
- Im Dossier zu Abrocitinib ist eine Kassendatenanalyse basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank dargestellt [81]. Dabei wurden für das Jahr 2022 jugendliche Patienten im Alter von 12 – 17 Jahren mit einer Diagnose für atopische Dermatitis identifiziert. Berücksichtigte wurden Fälle, in denen eine stationäre Hauptdiagnose oder eine ambulante Facharzt diagnose mit den ICD-10-Codes L20.8 oder L20.9 vorlag. Die Auswertung ergab eine Prävalenz der atopischen Dermatitis von 3,5 %. Die ermittelte Inzidenz betrug 0,4 %.

Weitere Angaben zur Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen sind folgenden Quellen zu entnehmen:

Eine Auswertung von Routinedaten der Techniker Krankenkasse ergab für das Jahr 2019 eine Prävalenz der atopischen Dermatitis von 8,4 % bei unter 20-Jährigen bzw. 5,5 % im Alter von 15 – 19 Jahren [74, 77]. Als Aufgreifkriterium galt eine stationäre oder ambulante Diagnose mit den ICD-10-Codes L20.-, L20.0, L20.8 oder L20.9.

In der internationalen Querschnittsstudie EPI-CARE (*Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience*) wurden epidemiologische Kennzahlen unter anderem auch für Deutschland erfasst [82]. Dabei wurde in einer webbasierten Erhebung die Prävalenz einer selbstberichteten, ärztlich diagnostizierten atopischen Dermatitis ermittelt. In den Jahren 2018/2019 betrug die Prävalenz 8,7 % bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren.

Die zweite Folgerhebung der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Welle 2) berichtet unter anderem die Prävalenz der atopischen Dermatitis [83]. KiGGS Welle 2 ist eine für Deutschland repräsentative Querschnittserhebung, die als kombinierter Untersuchungs- und Befragungssurvey in den Jahren 2014 bis 2017 durchgeführt wurde. Die ermittelte Prävalenz betrug 5,5 % für Jugendliche im Alter von 11 – 13 Jahren und 5,1 % für Jugendliche im Alter von 14 – 17 Jahren.

Eine Auswertung der Datenbank der Gmünder Ersatzkasse ergab für das Jahr 2009 eine Punktprävalenz von 8,7 % für Jugendliche im Alter von 11 – 13 Jahren bzw. 7,3 % für Jugendliche im Alter von 14 – 17 Jahren [84]. Als Aufgreifkriterium galt hier eine stationäre oder ambulante Diagnose mit dem ICD-10-Code L20.-.

### ***Fazit zur Prävalenz und Inzidenz***

Die Ergebnisse der Kassendatenanalysen, die in den aufgeführten Nutzendossiers dargestellt sind, liefern für Deutschland eine realistische Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis. Es wurden jeweils repräsentative Stichproben der GKV-Population in Deutschland ausgewertet. Die Falldefinition beruht auf gesicherten Diagnosen (d. h. M2Q-Kriterium oder stationäre Diagnosen). Die Auswertungen kommen trotz der unterschiedlichen Datenbanken zu vergleichbaren Ergebnissen. Zusammenfassend beträgt die Einjahresprävalenz der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen **1,81 – 2,2 %** [75, 76] und bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren **3,5 – 3,85 %** [80, 81].

In den weiteren aufgelisteten Studien wurden zum Teil höhere Prävalenzraten als in den Kassendatenanalysen, die in den Dossiers dargestellt sind, ermittelt. Hierbei ist zu beachten, dass die Ergebnisse von Routinedatenauswertungen von Einzelkassen nicht zwingend repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung sind. Zudem beruhen die publizierten Auswertungen nicht nur auf gesicherten Diagnosen, sondern beziehen zum Teil auch einmalige ambulante Diagnosen heran. Erhebungen, die auf webbasierten Befragungen und einer Selbstauskunft der Patienten beruhen, sind vermutlich mit einer noch größeren Unsicherheit behaftet.

### **Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede**

Die atopische Dermatitis weist die höchste Prävalenz im frühen Kindesalter auf, danach nimmt die Prävalenz bis zum Erwachsenenalter ab. So zeigt beispielsweise die oben genannte Auswertung der Datenbank der Gmünder Ersatzkasse eine Prävalenz von 17,13 % bei unter 3-Jährigen; diese sinkt kontinuierlich auf 7,3 % bei 14- bis 18-Jährigen [84]. Bei Erwachsenen ist die Prävalenz über die verschiedenen Altersgruppen weitestgehend stabil [74].

In allen Altersgruppen sind mehr Frauen als Männer von atopischer Dermatitis betroffen [74, 78, 79]. Bei Kindern und Jugendlichen ist der geschlechtsspezifische Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit allerdings weniger ausgeprägt als bei Erwachsenen [74, 82, 83].

### **Schweregradverteilung**

In der Studie von Barbarot *et al.* wurde mittels einer webbasierten Befragung neben der Prävalenz der atopischen Dermatitis auch der Schweregrad erhoben. Dabei wurden 3 Instrumente zur patientenberichteten Einschätzung der Krankheitsschwere verwendet (POEM, PO-SCORAD, PtGA [*Patient's Global Assessment*]). Für Deutschland ergaben sich daraus Anteile von 53 – 60 % für die mittelschwere bzw. 4 – 17 % für die schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen [73].

Für Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren wurden in der Studie EPI-CARE mittels einer webbasierten Befragung Daten zur Krankheitsschwere erhoben. Dabei wurden 2 Instrumente zur patientenberichteten Einschätzung der Krankheitsschwere verwendet (POEM, PtGA). Für Deutschland ergaben sich daraus Anteile von 37 – 55 % für die mittelschwere bzw. 8 % für die schwere atopische Dermatitis [82].

In der oben aufgeführten Routinedatenauswertung der Techniker Krankenkasse wurde der Schweregrad der Erkrankung indirekt ermittelt: So galten das Vorliegen von stationären Krankenhausbehandlungen, systemischen Arzneimittelverordnungen sowie Arbeitsunfähigkeitstagen als Indikatoren einer schweren atopischen Dermatitis. Daraus ergab sich, dass etwa 12 % der Patienten mit atopischer Dermatitis von einer schweren Verlaufsform betroffen sind [74].

### **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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.*

*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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Nemolizumab	- <sup>1</sup>	57.300 – 62.600
(1) Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basiert auf den bisherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet, in welchen keine Angabe für die Gesamtpatientenzahl gemacht wird. Die ursprüngliche Herleitung der Zielpopulation in den Dossiers von Dupilumab erfolgte zudem über Routinedatenanalysen direkt auf Ebene der GKV-Patienten.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Nemolizumab ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [72]. Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet bereits in mehreren Beschlüssen die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation festgelegt – zuletzt in den Verfahren zu Lebrikizumab [85 (Seite 3), 86 (Seite 7)] und Abrocitinib [87 (Seite 3), 88 (Seite 9)] –, wobei der G-BA jeweils die Angaben in den Dossiers zur Nutzenbewertung von Dupilumab bei Erwachsenen sowie bei Jugendlichen zugrunde legte.

Grundlage der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation waren zwei von Sanofi beauftragte GKV-Routinedatenanalysen [75 (Seiten 42 – 57), 80 (Seiten 36 – 48)]. Zusammenfassend wurde dabei wie folgt vorgegangen: Zunächst wurden jeweils für das Jahr 2015 erwachsene bzw. jugendliche Patienten mit einer gesicherten Diagnose für atopische Dermatitis identifiziert (siehe Abschnitt 3.2.3). Um den Anteil der Patienten zu ermitteln, die eine mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis aufweisen und für eine systemische Therapie in Betracht kommen, wurden zunächst Patienten mit Arzneimittelverordnungen im Diagnosequartal identifiziert. Auf Basis der Arzneimittelverordnungen erfolgte dann eine Zuordnung zu verschiedenen Therapieklassen, anhand derer Patienten, die für eine systemische

Therapie in Betracht kommen, selektiert wurden. Die Analysen ergaben 51.622 – 53.036 erwachsene sowie 5.282 – 10.632 jugendliche Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertete die Herleitung der Zielpopulation für die Erwachsenen und Jugendlichen jeweils trotz einiger Kritikpunkte als in der Größenordnung plausibel [89 (Seite 75), 90 (Seite 40)]. Unsicherheit sah das IQWiG unter anderem aufgrund des Vorgehens bei der Berücksichtigung von Arzneimittelverordnungen. Weiterhin ist aus Sicht des IQWiG in aktuellen Bewertungen unklar, inwieweit sich durch die Aktualisierungen der deutschen S3-Leitlinie im Jahr 2023 eine Veränderung im Vergleich zu den von Sanofi angegeben Patientenzahlen ergibt, die auf Verordnungsdaten aus dem Jahr 2015 basieren [91 (Seite II.7)].

Der G-BA kam in den letzten Verfahren zu dem Schluss, dass die Daten aus den Beschlüssen zu Dupilumab im vorliegenden Indikationsgebiet grundsätzlich plausibel sind, auch wenn wegen der verwendeten älteren Quellen Unsicherheit bestehen [86 (Seite 7), 88 (Seite 9)]. In den letzten Beschlüssen wurden somit auch weiterhin die Patientenzahlen aus den Beschlüssen zu Dupilumab zugrunde gelegt [85 (Seite 3), 87 (Seite 3)].

Die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen weiteren Quellen zur Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland bestätigen die Plausibilität der Daten aus den Dupilumab-Dossiers. So kamen Kassendatenanalysen in anderen Herstellerdossiers zu sehr ähnlichen Prävalenzen sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche. Weitere publizierte Studien ergaben teilweise höhere Prävalenzen. Dies ist jedoch sehr wahrscheinlich auf die abweichende Methodik dieser Untersuchungen zurückzuführen. Für den Anteil der Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Erkrankung, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, sind außer den Routinedatenanalysen in den Nutzendossiers keine weiteren Angaben verfügbar.

Zusammenfassend stimmt Galderma der Einschätzung des G-BA zu und hält die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von 57.300 bis 62.600 Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren auch weiterhin für plausibel.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die verfügbaren Angaben zur Prävalenz der atopischen Dermatitis aus den letzten Jahren weisen auf eine gleichbleibende Prävalenz sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen hin. So zeigen etwa die Arztberichte der BARMER keine Veränderung der Prävalenz bei Erwachsenen zwischen 2015 und 2019 [78, 92]. Auch die Auswertung der Techniker Krankenkasse zeigt gleichbleibende Prävalenzen von 2016 bis 2019 sowohl für Kinder und Jugendliche als auch für Erwachsene [74]. Auch die Erhebung KiGGS Welle 2 zeigt eine stabile Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2003 und 2017 [83].

Zusammenfassend gibt es keine Hinweise darauf, dass sich die Erkrankungshäufigkeit und damit die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre wesentlich ändern wird. Galderma geht somit von einer konstanten Patientenzahl in den nächsten Jahren aus.

### 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 gegebenenfalls 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
Nemolizumab	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	nicht quantifizierbar	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 Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist Modul 4 A zu entnehmen. Der medizinische Zusatznutzen besteht für die gesamte Zielpopulation. Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes sowie zum therapeutischen Bedarf wurden Quellen entnommen, die aus einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed stammen. Des Weiteren wurden Informationen zum Krankheitsbild sowie zur Therapie aus der deutschen Leitlinie zur Behandlung der atopischen Dermatitis herangezogen. Diese wurde über eine Recherche auf der Seite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (www.awmf.org) identifiziert. Die Suche wurde im Juni 2024 durchgeführt und letztmalig am 15.01.2025 aktualisiert.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde eine Suche nach öffentlich verfügbaren Quellen zur Epidemiologie der atopischen Dermatitis durchgeführt. Dafür wurden neben den Internetseiten des G-BA und des IQWiG auch die Internetseiten verschiedener Krankenkassen, des Robert Koch-Instituts sowie der Gesundheitsberichterstattung des Bundes durchsucht. Zusätzlich wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed nach Publikationen epidemiologischer Studien zur atopischen Dermatitis durchgeführt. Folgende Suchbegriffe wurden in unterschiedlichen Schreibweisen verwendet: *atopic dermatitis, eczema, epidemiology, prevalence, incidence*. Die Suche wurde im Juni 2024 durchgeführt und letztmalig am 17.10.2024 aktualisiert.

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Ständer S (2021): Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*; 384(12):1136-43.
2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S (2020): Atopic dermatitis. *Lancet*; 396(10247):345-60.
3. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM (2017): Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol*; 77(2):274-9 e3.
4. Avena-Woods C (2017): Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*; 23(8 Suppl):S115-S23.
5. Sims JT, Chang CY, Higgs RE, Engle SM, Liu Y, Sissons SE, et al. (2021): Insights into adult atopic dermatitis heterogeneity derived from circulating biomarker profiling in patients with moderate-to-severe disease. *Exp Dermatol*; 30(11):1650-61.
6. Chovatiya R, Silverberg JI (2022): The Heterogeneity of Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol*; 21(2):172-6.
7. Raimondo A, Lembo S (2021): Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes. *Dermatol Pract Concept*; 11(4):e2021146.
8. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. (2018): Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 121(3):340-7.
9. Legat FJ (2021): Itch in Atopic Dermatitis - What Is New? *Front Med (Lausanne)*; 8:644760.
10. Huet F, Faffa MS, Poizeau F, Merhand S, Misery L, Brenaut E (2019): Characteristics of Pruritus in Relation to Self-assessed Severity of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*; 99(3):279-83.
11. Simpson EL, Guttman-Yassky E, Margolis DJ, Feldman SR, Qureshi A, Hata T, et al. (2018): Association of Inadequately Controlled Disease and Disease Severity With Patient-Reported Disease Burden in Adults With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*; 154(8):903-12.
12. Chovatiya R, Lei D, Ahmed A, Chavda R, Gabriel S, Silverberg JI (2021): Clinical phenotyping of atopic dermatitis using combined itch and lesional severity: A prospective observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 127(1):83-90 e2.
13. Halvorsen JA, Lien L, Dalgard F, Bjertness E, Stern RS (2014): Suicidal ideation, mental health problems, and social function in adolescents with eczema: a population-based study. *J Invest Dermatol*; 134(7):1847-54.
14. Chrostowska-Plak D, Salomon J, Reich A, Szepietowski JC (2009): Clinical aspects of itch in adult atopic dermatitis patients. *Acta Derm Venereol*; 89(4):379-83.
15. Yu SH, Attarian H, Zee P, Silverberg JI (2016): Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis. *Dermatitis*; 27(2):50-8.
16. Girolomoni G, Luger T, Nosbaum A, Gruben D, Romero W, Llamado LJ, et al. (2021): The Economic and Psychosocial Comorbidity Burden Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Europe: Analysis of a Cross-Sectional Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 11(1):117-30.
17. Kwatra SG, Gruben D, Fung S, DiBonaventura M (2021): Psychosocial Comorbidities and Health Status Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A 2017 US National Health and Wellness Survey Analysis. *Adv Ther*; 38(3):1627-37.
18. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. (2016): Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*; 74(3):491-8.

19. Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M (2017): Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 31(1):151-7.
20. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY (2021): The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 126(1):3-12.
21. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD (2018): Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*; 4(1):1.
22. Hashimoto T, Yokozeki H, Karasuyama H, Satoh T (2023): IL-31-generating network in atopic dermatitis comprising macrophages, basophils, thymic stromal lymphopoietin, and periostin. *J Allergy Clin Immunol*; 151(3):737-46 e6.
23. Savva M, Papadopoulos NG, Gregoriou S, Katsarou S, Papapostolou N, Makris M, et al. (2024): Recent Advancements in the Atopic Dermatitis Mechanism. *Front Biosci (Landmark Ed)*; 29(2):84.
24. Datsi A, Steinhoff M, Ahmad F, Alam M, Buddenkotte J (2021): Interleukin-31: The "itchy" cytokine in inflammation and therapy. *Allergy*; 76(10):2982-97.
25. Yeo H, Ahn SS, Lee YH, Shin SY (2020): Regulation of pro-opiomelanocortin (POMC) gene transcription by interleukin-31 via early growth response 1 (EGR-1) in HaCaT keratinocytes. *Mol Biol Rep*; 47(8):5953-62.
26. Meng J, Moriyama M, Feld M, Buddenkotte J, Buhl T, Szöllösi A, et al. (2018): New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 141(5):1677-89 e8.
27. Kabashima K, Irie H (2021): Interleukin-31 as a Clinical Target for Pruritus Treatment. *Front Med (Lausanne)*; 8:638325.
28. Nemmer JM, Kuchner M, Datsi A, Olah P, Julia V, Raap U, et al. (2021): Interleukin-31 Signaling Bridges the Gap Between Immune Cells, the Nervous System and Epithelial Tissues. *Front Med (Lausanne)*; 8:639097.
29. Saleem MD, Oussedik E, D'Amber V, Feldman SR (2017): Interleukin-31 pathway and its role in atopic dermatitis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*; 28(7):591-9.
30. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. (2023): S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027). [Zugriff: 12.04.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-027>.
31. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*; 70(2):338-51.
32. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. (2017): Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 5(6):1519-31.
33. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY (2020): Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 8(1):91-101.
34. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M, et al. (2001): The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*; 10(1):11-8.

35. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL (2015): What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*; 172(5):1353-7.
36. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETF AD) (1993): Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*; 186(1):23-31.
37. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. (2016): ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 30(5):729-47.
38. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A (1997): Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*; 195(1):10-9.
39. Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, et al. (2011): Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy*; 66(8):1114-21.
40. Charman CR, Venn AJ, Williams HC (2004): The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*; 140(12):1513-9.
41. Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC (2013): Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *Br J Dermatol*; 169(6):1326-32.
42. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. (2016): Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*; 75(3):494-503 e6.
43. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. (2012): Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*; 92(5):502-7.
44. Reich A, Chatzigeorkidis E, Zeidler C, Osada N, Furue M, Takamori K, et al. (2017): Tailoring the Cut-off Values of the Visual Analogue Scale and Numeric Rating Scale in Itch Assessment. *Acta Derm Venereol*; 97(6):759-60.
45. Puelles J, Fofana F, Rodriguez D, Silverberg JI, Wollenberg A, Dias Barbosa C, et al. (2022): Psychometric validation and responder definition of the sleep disturbance numerical rating scale in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*; 186(2):285-94.
46. Finlay AY, Khan GK (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*; 19(3):210-6.
47. Warlich B, Fritz F, Osada N, Bruland P, Stumpf A, Schneider G, et al. (2015): Health-Related Quality of Life in Chronic Pruritus: An Analysis Related to Disease Etiology, Clinical Skin Conditions and Itch Intensity. *Dermatology*; 231(3):253-9.
48. Zigmond AS, Snaith RP (1983): The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*; 67(6):361-70.
49. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M, Nemat K, Ott H, von Kiedrowski R, et al. (2023): Checkliste zur S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AWMF-Register-Nr.: 013-027): Indikationsstellung zur Systemtherapie der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen. [Zugriff: 04.01.2024]. URL:

- [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027check-jugend\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027check-jugend_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf).
50. Augustin M, von Kiedrowski R, Werfel T (2023): Checkliste zur S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AWMF-Register-Nr.: 013-027): Indikationsstellung zur Systemtherapie der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027check-erwachs\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027check-erwachs_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf).
51. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Almirall Hermal GmbH (2023): Ebglyss® 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fertigpen; Fachinformation. Stand: Februar 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fertigpen; Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. PFIZER PHARMA GmbH (2021): Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
55. Lilly Deutschland GmbH (2017): Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. Howell MD, Kuo FI, Smith PA (2019): Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol*; 10:2342.
58. Chiricozzi A, Gori N, Di Nardo L, Antonelli F, Caruso C, Caldarola G, et al. (2022): Therapeutic Impact and Management of Persistent Head and Neck Atopic Dermatitis in Dupilumab-Treated Patients. *Dermatology*; 238(4):717-24.
59. Vittrup I, Krogh NS, Larsen HHP, Elberling J, Skov L, Ibler KS, et al. (2023): A nationwide 104 weeks real-world study of dupilumab in adults with atopic dermatitis: Ineffectiveness in head-and-neck dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 37(5):1046-55.
60. Gori N, Chiricozzi A, Malvaso D, D'Urso DF, Caldarola G, De Simone C, et al. (2021): Successful Combination of Systemic Agents for the Treatment of Atopic Dermatitis Resistant to Dupilumab Therapy. *Dermatology*; 237(4):535-41.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff Lebrikizumab (D-994). [Zugriff: 31.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1035/24-04-22\\_Wortprotokoll\\_Lebrikizumab\\_D-994.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1035/24-04-22_Wortprotokoll_Lebrikizumab_D-994.pdf).
62. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2023): Rote-Hand-Brief: 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: 31.08.2024]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-januskinase.html>.

63. Schlösser AR, Bult L, Thelen JC, Thiadens A, Schappin R, Nijsten TEC, et al. (2024): Higher prevalence of dupilumab-induced ocular adverse events in atopic dermatitis compared to asthma: A daily practice analysis. *Clin Transl Allergy*; 14(8):e12386.
64. Ravn NH, Ahmadzay ZF, Christensen TA, Larsen HHP, Loft N, Raevdal P, et al. (2021): Bidirectional association between atopic dermatitis, conjunctivitis, and other ocular surface diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*; 85(2):453-61.
65. Lin TY, Wang CY, Wang FY, Kang EY, Hwang YS (2023): Association between Dupilumab and Conjunctivitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmaceutics*; 15(4):1031.
66. Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP (2021): Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*; 84(1):139-47.
67. Durno N, Arija P, Pantiri K, Heisen M, Boeri M, Paris J, et al. (2024): Biologics and oral systemic treatment preferences in patients and physicians for moderate-to-severe atopic dermatitis: a discrete choice experiment in the United Kingdom and Germany. *J Dermatolog Treat*; 35(1):2417966.
68. Bagci IS, Ruzicka T (2018): IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *J Allergy Clin Immunol*; 141(3):858-66.
69. Gibbs BF, Patsinakidis N, Raap U (2019): Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol*; 10:1383.
70. Orfali RL, Aoki V (2023): Blockage of the IL-31 Pathway as a Potential Target Therapy for Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics*; 15(2):577.
71. Thomas C, Raibouaa A, Wollenberg A, Capron JP, Krucien N, Karn H, et al. (2022): Patient preferences for atopic dermatitis medications in the UK, France and Spain: a discrete choice experiment. *BMJ Open*; 12(8):e058799.
72. Galderma Laboratorium GmbH (2025): Produktinformation für Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung im Fertigpen (Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); Stand: Februar 2025. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nemluvio>.
73. 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.
74. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K, et al. (2021): Neurodermitisreport: Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2016 bis 2019. [Zugriff: 02.10.2024]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2099726/331f1cf57394d21374b74aed5b7effc5/neurodermitis-report-2021-langfassung---nicht-barrierefrei-data.pdf>.
75. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (Dupixent®), Modul 3 A, Atopische Dermatitis, Erwachsene. [Zugriff: 02.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2203/2017-12-01\\_Modul3A\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2203/2017-12-01_Modul3A_Dupilumab.pdf).
76. Lilly Deutschland GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Baricitinib (Olumiant®), Modul 3 A, Atopische Dermatitis, Erwachsene. [Zugriff: 02.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4140/2020-11-16\\_Modul3A\\_Baricitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4140/2020-11-16_Modul3A_Baricitinib.pdf).

77. 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.
78. Grobe TG, Szecsenyi J (2021): Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 27: BARMER Arztreport 2021. [Zugriff: 04.10.2024]. URL: <https://www.barmer.de/resource/blob/1027518/043d9a7bf773a8810548d18dec661895/barmer-arztreport-2021-band-27-bifg-data.pdf>.
79. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. (Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 56(5-6):698-706.
80. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (Dupixent®), Modul 3 C, Atopische Dermatitis, Jugendliche. [Zugriff: 02.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3301/2019-08-28\\_Modul3C\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3301/2019-08-28_Modul3C_Dupilumab.pdf).
81. Pfizer Pharma GmbH (2024): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Abrocitinib (Cibinqo®), Modul 3 A, Atopische Dermatitis, Jugendliche. [Zugriff: 02.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7627/2024\\_04\\_18\\_Modul3A\\_Abrocitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7627/2024_04_18_Modul3A_Abrocitinib.pdf).
82. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. (2021): Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 126(4):417-28 e2.
83. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M (2018): Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 3(3):03–18.
84. 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.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) - Lebrikizumab (atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 11.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6633/2024-06-06\\_AM-RL-XII\\_Lebrikizumab\\_D-994\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6633/2024-06-06_AM-RL-XII_Lebrikizumab_D-994_BAnz.pdf).
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) - Lebrikizumab (atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 11.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10535/2024-06-06\\_AM-RL-XII\\_Lebrikizumab\\_D-994\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10535/2024-06-06_AM-RL-XII_Lebrikizumab_D-994_TrG.pdf).
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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 (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 bis ≤ 17 Jahre). [Zugriff: 17.12.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6860/2024-10-17\\_AM-RL-XII\\_Abrocitinib\\_D-1052\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6860/2024-10-17_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-1052_BAnz.pdf).

88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) Abrocitinib (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis,  $\geq 12$  bis  $\leq 17$  Jahre). [Zugriff: 19.12.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10891/2024-10-17\\_AM-RL-XII\\_Abrocitinib\\_D-1052\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10891/2024-10-17_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-1052_TrG.pdf).
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 601, Dupilumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Projekt: A17-63, Version: 1.0 (Stand: 27.02.2018). [Zugriff: 11.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab-D-328.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf).
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 847, Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Projekt: A19-75, Version: 1.0 (Stand 28.11.2019). [Zugriff: 11.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab\\_D-483.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-483.pdf).
91. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): IQWiG-Berichte – Nr. 1740, Lebrikizumab (atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Projekt: A23-129, Version: 1.0 (Stand 07.03.2024). [Zugriff: 11.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7285/2023-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lebrikizumab\\_D-994.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7285/2023-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lebrikizumab_D-994.pdf).
92. Grobe TG, Steinmann S, Szecsenyi J (2017): BARMER Arztreport 2017 - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 1. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: <https://www.barmer.de/resource/blob/1026820/40985c83a99926e5c12eeca0a50e0ee/barmer-arztreport-2017-band-1-data.pdf>.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-12 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nemolizumab	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Kontinuierlich, alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Dupilumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Kontinuierlich, alle 2 Wochen	26,1	1	26,1
Upadacitinib (30 mg)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Kontinuierlich, einmal täglich	365	1	365
Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Kontinuierlich, einmal täglich	365	1	365
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

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

Basierend auf den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen stellt Tabelle 3-5 den Behandlungsmodus und die daraus resultierenden Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel Nemolizumab und die nach Auffassung von Galderma zweckmäßige Vergleichstherapie – eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Dupilumab, Abrocitinib und Upadacitinib (30 mg) – dar (siehe Abschnitt 3.1.2).

Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine kontinuierliche Therapie erfordert. Die nachfolgende Betrachtung berücksichtigt daher keine initialen Induktionsschemata und legt für die Erhaltungstherapie rechnerisch eine Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) zugrunde, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer z. B. aufgrund eines Nicht-Ansprechens kürzer oder patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Nemolizumab***

Nemolizumab ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Gemäß der Fachinformation wird Nemolizumab initial bis Woche 16 alle 4 Wochen und in der sich anschließenden Erhaltungstherapie alle 8 Wochen subkutan appliziert. Die Behandlung mit Nemolizumab ist laut Fachinformation kontinuierlich und in ihrer Anwendungsdauer nicht beschränkt [1]. Rechnerisch ergeben sich für die Erhaltungstherapie mit Nemolizumab demnach 6,5 Behandlungstage ( $= 365 \text{ Tage} / 56 \text{ Tage} \times 1 \text{ Behandlungstag}$ ) pro Patient pro Jahr.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Dupilumab***

Dupilumab wird in der Therapie der atopischen Dermatitis von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, gemäß Fachinformation als subkutane Injektion alle 2 Wochen appliziert. Laut Fachinformation erfolgt die Therapie kontinuierlich und es ist keine Einschränkung in der Anwendungsdauer von Dupilumab vorgegeben [2, 3]. Rechnerisch ergeben sich für die Erhaltungstherapie mit Dupilumab somit 26,1 Behandlungstage ( $= 365 \text{ Tage} / 14 \text{ Tage} \times 1 \text{ Behandlungstag}$ ) pro Patient pro Jahr.

#### ***Upadacitinib***

Zur Behandlung der atopischen Dermatitis ist Upadacitinib in zwei Wirkstärken verfügbar, wobei für die zweckmäßige Vergleichstherapie im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet die Wirkstärke 30 mg für erwachsene Patienten relevant ist, für die der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen beschlossen hat (siehe Abschnitt 3.1.2). Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Einnahme von Upadacitinib einmal täglich als Retardtablette. Eine Begrenzung der Anwendungsdauer ist gemäß Fachinformation nicht gegeben [4]. Rechnerisch ergeben sich folglich 365 Behandlungstage mit Upadacitinib pro Patient pro Jahr.

#### ***Abrocitinib***

Auch für Abrocitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Behandlung der atopischen Dermatitis beschränkt sich die Darstellung auf die Behandlung erwachsener Patienten (siehe Abschnitt 3.1.2). Gemäß der Fachinformation wird Abrocitinib einmal täglich als Filmtablette eingenommen. Eine Beschränkung der Anwendungsdauer ist laut Fachinformation nicht vorgesehen [5]. Rechnerisch ergeben sich demnach 365 Behandlungstage mit Abrocitinib pro Patient pro Jahr.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nemolizumab	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	6,5	30 mg ( $\cong$ 1 Fertipen à 30 mg)	195 mg ( $\cong$ 6,5 Fertipens à 30 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Dupilumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	26,1	200 mg oder 300 mg ( $\cong$ 1 Fertipen oder Fertigspritze à 200 mg oder 300 mg)	5.220 mg bis 7.830 mg ( $\cong$ 26,1 Fertipens oder Fertigspritzen à 200 mg oder 300 mg)
Upadacitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	365	30 mg ( $\cong$ 1 Retardtablette à 30 mg)	10.950 mg ( $\cong$ 365 Retardtabletten à 30 mg)
Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	365	100 mg bis 200 mg ( $\cong$ 1 Filmtablette à 100 mg oder 200 mg)	36.500 mg bis 73.000 mg ( $\cong$ 365 Filmtabletten à 100 mg bis 200 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der in Tabelle 3-6 angegebene Jahresverbrauch pro Patient basiert auf den Dosierungsangaben der entsprechenden Fachinformation und den in Tabelle 3-5 hergeleiteten Behandlungstagen pro Patient pro Jahr. Da die Behandlung der atopischen Dermatitis kontinuierlich erfolgt und die Anwendungsdauer der hier betrachteten Therapien gemäß Fachinformationen zeitlich nicht begrenzt ist, werden Initialdosierungen zu Beginn einer Therapie sowie initiale Induktionsschemata bei der Berechnung des Jahresverbrauchs nicht berücksichtigt.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Nemolizumab***

Die laut Fachinformation empfohlene Erhaltungsdosis von Nemolizumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren beträgt 30 mg alle 8 Wochen [1]. Unter Zugrundelegung von 6,5 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 195 mg und entsprechend 6,5 Fertigpens à 30 mg Nemolizumab pro Patient.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Dupilumab***

Gemäß Fachinformation unterscheidet sich die empfohlene Erhaltungsdosis von Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis zwischen Erwachsenen und Jugendlichen. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 60 kg und mehr erhalten Dupilumab in einer Erhaltungsdosis von 300 mg je Injektion [2]. Der Jahresverbrauch für diese Patienten beträgt 7.830 mg (= 26,1 Behandlungstage × 300 mg) Dupilumab. Die Erhaltungsdosis für Jugendliche ab 12 Jahren mit weniger als 60 kg Körpergewicht beträgt 200 mg Dupilumab je Injektion, woraus ein Jahresverbrauch von 5.220 mg (= 26,1 Behandlungstage × 200 mg) Dupilumab resultiert [3]. Als Jahresverbrauch ergibt sich somit eine Spanne von 5.220 mg bis 7.830 mg (entsprechend 26,1 Fertigpens oder -spritzen à 200 mg bis 300 mg) Dupilumab pro Patient.

#### ***Upadacitinib***

Zur Behandlung der atopischen Dermatitis ist Upadacitinib in zwei Wirkstärken verfügbar, wobei für die zweckmäßige Vergleichstherapie im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet die in der Fachinformation empfohlene Dosierung von 30 mg für erwachsene Patienten relevant ist (siehe Abschnitt 3.1.2) [4]. Bei 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr erstreckt sich der Jahresverbrauch pro Patient somit auf 10.950 mg, entsprechend 365 Retardtabletten à 30 mg Upadacitinib.

#### ***Abrocitinib***

Auch für Abrocitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Behandlung der atopischen Dermatitis beschränkt sich die Darstellung auf die Behandlung erwachsener Patienten (siehe Abschnitt 3.1.2). Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 100 mg oder 200 mg, basierend auf patientenindividuellen Merkmalen [5]. Unter Zugrundelegung von 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr führt dies zu einem Jahresverbrauch von 36.500 mg (= 365 Behandlungstage × 100 mg) bis 73.000 mg (= 365 Behandlungstage × 200 mg) pro Patient, entsprechend 365 Filmtabletten à 100 mg bis 200 mg Abrocitinib.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-7 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Nemolizumab	Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung im Fertigpen 1 Stück PZN: 19660182 2.483,32 € (AVP)	2.343,02 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Dupilumab	Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen 6 Stück PZN: 14350169 3.908,39 € (AVP)	3.686,70 €
	Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen 6 Stück PZN: 14350181 3.908,39 € (AVP)	3.686,70 €
Upadacitinib	Rinvoq® 30 mg Retardtabletten 90 Stück PZN: 17397705 4.486,38 € (AVP)	4.484,61 €
Abrocitinib	Cibinqo® 100 mg Filmtabletten 91 Stück PZN: 17388014 4.050,11 € (AVP)	4.048,34 €
	Cibinqo® 200 mg Filmtabletten 91 Stück PZN: 17388066 4.733,11 € (AVP)	4.731,34 €
Stand der Information (Lauer-Taxe): 01.02.2025 AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer		

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

### Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung

Die Preisinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Lauer-Taxe zum 01.02.2025 entnommen. Zu diesem Zeitpunkt sind die Artikeldaten des zu bewertenden Arzneimittels Nemolizumab noch nicht in der Lauer-Taxe verfügbar und die Preisinformationen basieren daher auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

In Tabelle 3-7 ist der jeweilige Apothekenverkaufspreis (AVP) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dargestellt. Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet zugelassen sind. Packungen, die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen. Es wurde jeweils die Packung dargestellt, die den Verbrauch für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) am kostengünstigsten realisiert.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Nemolizumab***

Der AVP für eine Packung Nemluvio<sup>®</sup> mit einem Fertigpen à 30 mg Nemolizumab beträgt 2.483,32 €. Vom AVP werden die gesetzlich vorgeschriebenen Abschläge gemäß §§ 130 und 130a SGB V in Abzug gebracht. Darunter fällt der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € je Packung sowie der Herstellerabschlag in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, der für Nemluvio<sup>®</sup> 138,53 € beträgt (bei Zugrundelegung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 1.979,00 €). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Abschläge ergeben sich für die GKV pro Packung Nemluvio<sup>®</sup> Kosten in Höhe von 2.343,02 €.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Dupilumab***

Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>) ist in der Wirkstärke 200 mg und 300 mg verfügbar und preislich identisch. Für die Packungsgrößen mit jeweils 6 Fertigpens beträgt der AVP jeweils 3.908,39 €. Hiervon sind der Herstellerabschlag gemäß § 130a SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (219,92 € von 3.141,66 €) sowie der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € je Packung gemäß § 130 SGB V in Abzug zu bringen. Die für die GKV entstehenden Kosten pro Packung Dupixent<sup>®</sup> betragen demnach 3.686,70 €.

#### ***Upadacitinib***

Der AVP für eine Packung Rinvoq<sup>®</sup> mit 90 Retardtabletten à 30 mg Upadacitinib beträgt 4.486,38 €. Hiervon ist lediglich der Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € je Packung in Abzug zu bringen. Der Herstellerabschlag gemäß § 130a SGB V ist im Rahmen der Erstattungsvereinbarung des Herstellers mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen abgelöst worden. Folglich entstehen der GKV pro Packung Rinvoq<sup>®</sup> Kosten in Höhe von 4.484,61 €.

#### ***Abrocitinib***

Abrocitinib (Cibinqo<sup>®</sup>) ist in der Wirkstärke 100 mg und 200 mg verfügbar. Der AVP für eine Packung Cibinqo<sup>®</sup> mit jeweils 90 Filmtabletten beträgt 4.050,11 € für die Wirkstärke 100 mg bzw. 4.733,11 € für die Wirkstärke 200 mg. Vom jeweiligen AVP ist lediglich der Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € je Packung in Abzug zu bringen. Der Herstellerabschlag gemäß § 130a SGB V ist im Rahmen der Erstattungsvereinbarung des Herstellers mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen abgelöst worden. Somit ergeben

sich für die GKV pro Packung Cibirqo® Kosten in Höhe von 4.048,34 € für die Wirkstärke 100 mg bzw. 4.731,34 € für die Wirkstärke 200 mg.

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

Nachfolgend werden in Tabelle 3-8 die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-6 und den jeweiligen Kosten pro Packung aus Tabelle 3-7 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ergibt sich dabei aus dem Jahresverbrauch in Einheiten (Fertigpens, Retardtabletten oder Filmtabletten) dividiert durch die Anzahl an Einheiten pro Packung.

Tabelle 3-8: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>1</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>2</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nemolizumab	Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung im Fertigpen 1 Stück PZN: 19660182 2.483,32 € (AVP)	2.343,02 €	6,5 Fertigpens à 30 mg (≙ 6,5 Packungen)	15.229,63 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Dupilumab	Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen 6 Stück PZN: 14350169 3.908,39 € (AVP)	3.686,70 €	26,1 Fertigpens à 200 mg oder 300 mg (≙ 4,35 Packungen)	16.037,15 €
	Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen 6 Stück PZN: 14350181 3.908,39 € (AVP)			
Upadacitinib	Rinvoq® 30 mg Retardtabletten 90 Stück PZN: 17397705 4.486,38 € (AVP)	4.484,61 €	365 Retardtabletten à 30 mg (≙ 4,06 Packungen)	18.187,59 €
Abrocitinib	<i>Untere Spanne</i>			
	Cibinco® 100 mg Filmtabletten 91 Stück PZN: 17388014 4.050,11 € (AVP)	4.048,34 €	365 Filmtabletten à 100 mg (≙ 4,01 Packungen)	16.237,85 €
	<i>Obere Spanne</i>			
	Cibinco® 200 mg Filmtabletten 91 Stück PZN: 17388066 4.733,11 € (AVP)	4.731,34 €	365 Filmtabletten à 200 mg (≙ 4,01 Packungen)	18.977,35 €
(1) Vgl. Tabelle 3-7				
(2) Vgl. Tabelle 3-6. Der Verbrauch in Packungen ist, sofern zutreffend, auf zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.				
AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer				

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nemolizumab	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	÷	÷	÷
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Dupilumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	÷	÷	÷
Upadacitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Untersuchung auf aktive oder inaktive Tuberkulose	Einmalig vor Beginn der Behandlung	1
		Untersuchung auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn und während der Behandlung	1
		Untersuchung auf das Vorliegen einer HCV-Infektion	Vor Beginn und während der Behandlung	1
Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Untersuchung auf aktive oder inaktive Tuberkulose	Einmalig vor Beginn der Behandlung	1
		Untersuchung auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	Vor Beginn und während der Behandlung	1
		Untersuchung auf das Vorliegen einer HCV-Infektion	Vor Beginn und während der Behandlung	1
HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind solche Leistungen, die entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft und notwendigerweise in Anspruch genommen werden müssen und die sich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden (§ 4 Absatz 8 AM-NutzenV).

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, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen hinausgehen.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Nemolizumab***

Gemäß Fachinformation fallen im Rahmen der Behandlung mit Nemolizumab keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, sodass an dieser Stelle keine weiteren Kosten für die GKV zu berücksichtigen sind [1].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Dupilumab***

Die Behandlung mit Dupilumab erfordert laut Fachinformation ebenfalls keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und folglich fallen keine weiteren Kosten für die GKV an [2, 3].

#### ***Upadacitinib und Abrocitinib***

Die Behandlung mit den JAK-Inhibitoren Upadacitinib und Abrocitinib geht laut Fachinformationen hingegen mit zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen einher, die zu den Arzneimittelkosten hinzugerechnet werden. Diese zusätzlich erforderlichen Leistungen sowie deren zugehörigen Gebührenordnungspositionen (GOP) gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) sind nachfolgend aufgeführt:

Vor der Behandlung mit Upadacitinib oder Abrocitinib muss gemäß der jeweiligen Fachinformation abgeklärt werden, ob bei Patienten eine aktive bzw. latente Tuberkulose-Infektion vorliegt [4, 5]. Hierzu erfolgt zum einen ein Bluttest (GOP 32670) und zum anderen eine Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane (GOP 34241).

Weiterhin sollte gemäß der jeweiligen Fachinformation vor und während der Behandlung mit Upadacitinib oder Abrocitinib eine Untersuchung auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis-B-Viren (HBV) und/oder Hepatitis-C-Viren durchgeführt (HCV) werden [4, 5]. Dementsprechend fallen zusätzliche Kosten für ein HBV-Screening (GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617, GOP 32817) sowie ein HCV-Screening (GOP 32618, GOP 32835) an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so*

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<i>Untersuchung auf aktive oder inaktive Tuberkulose</i>	
GOP 32670: Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung	53,36 €
GOP 34241: Röntgen-Thoraxaufnahme	18,09 €
<i>Summe</i>	71,45 €
<i>Untersuchung auf das Vorliegen einer HBV-Infektion</i>	
GOP 32781: HBs-Antigen	5,06 €
GOP 32614: HBc-Antikörper	5,43 €
GOP 32617: HBs-Antikörper	5,06 €
GOP 32817: HBV-DNA	82,34 €
<i>Summe</i>	97,89 €
<i>Untersuchung auf das Vorliegen einer HCV-Infektion</i>	
GOP 32618: HCV-Antikörper	9,02 €
GOP 32835: HCV-Nukleinsäurenachweis	39,93 €
<i>Summe</i>	48,95 €
Stand EBM: 1. Quartal 2025	
DNA: Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> ); HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Die in Tabelle 3-10 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden aus den aktuellen Fachinformationen der JAK-Inhibitoren Upadacitinib und Abrocitinib abgeleitet. Die entsprechenden Kosten pro Leistung wurden basierend auf den GOP des EBM mit Stand vom 1. Quartal 2025 beziffert [4-6].

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Nemolizumab	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	÷	÷
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Dupilumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	÷	÷
Upadacitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Untersuchung auf aktive oder inaktive Tuberkulose	71,45 €
		Untersuchung auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	97,89 €
		Untersuchung auf das Vorliegen einer HCV-Infektion	48,95 €
		<i>Summe</i>	218,29 €
Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Untersuchung auf aktive oder inaktive Tuberkulose	71,45 €
		Untersuchung auf das Vorliegen einer HBV-Infektion	97,89 €
		Untersuchung auf das Vorliegen einer HCV-Infektion	48,95 €
		<i>Summe</i>	218,29 €
HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 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.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

*Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nemolizumab	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	15.229,63 €	÷	÷	15.229,63 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Dupilumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	16.037,15 €	÷	÷	16.037,15 €
Upadacitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	18.187,59 €	218,29 €	÷	18.405,88 €
Abrocitinib	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	16.237,85 € bis 18.977,35 €	218,29 €	÷	16.456,14 € bis 19.195,64 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

### 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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nemolizumab ist zugelassen zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1]. Ausgehend von der beschriebenen Prävalenz und Inzidenz der Patienten in diesem Anwendungsgebiet gemäß Abschnitt 3.2.3 sind grundsätzlich alle Patienten für eine Behandlung mit Nemolizumab geeignet. Eine Gegenanzeige stellt lediglich die für sämtliche Arzneimittel geltende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Arzneimittelbestandteile dar (vgl. Abschnitt 6.1 der Fachinformation Nemluvio®) [1].

Die Behandlung der atopischen Dermatitis erfolgt grundsätzlich im Rahmen der ambulanten Versorgung, jedoch ist auch der Einsatz im stationären Bereich möglich, wenn die Schwere der Erkrankung dies notwendig macht oder die Therapieinduktion zunächst stationär vorgesehen ist.

In dem bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet bestehen erst seit dem Jahr 2017 mit der Zulassung von Dupilumab und den darauffolgenden Zulassungen weiterer Biologika (Tralokinumab und Lebrikizumab) sowie JAK-Inhibitoren (Abrocitinib, Upadacitinib und Baricitinib) adäquate Therapieoptionen. Noch immer sind Therapien mit Cyclosporin oder Kortikosteroiden in der Anwendung, auch wenn sie in der Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht mehr dem medizinischen Standard entsprechen. Die flächendeckende adäquate Behandlung ist somit noch nicht hinreichend, sodass Aussagen zu konkreten Versorgungsanteilen nicht zuverlässig getroffen werden können.

Die Beschreibung der Versorgungssituation kann dahingehend ergänzt werden, dass Biologika grundsätzlich nur dann von einer Therapieentscheidung ausgenommen werden, wenn sie bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder die sonstigen Bestandteile des Arzneimittels kontraindiziert sind (jeweils Abschnitt 6.1 der Fachinformation) [2, 7, 8]. Die Einschränkung der Versorgung mit JAK-Inhibitoren begründet sich zunächst in der Risikobewertung durch die EMA für bestimmte Patientengruppen. Dazu hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) den Versand eines Rote-Hand-Briefes angeordnet, nach dem JAK-Inhibitoren nur angewendet werden sollen, wenn keine Therapiealternativen zur Verfügung stehen bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie aktuelle oder ehemalige Langzeitraucher) sowie

Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. bestehende Malignome oder maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte) [9].

Über diese Risikowarnung hinaus ist Upadacitinib von der Anwendungsmöglichkeit ausgeschlossen für schwangere oder stillende Patientinnen, bei Vorliegen einer aktiven Tuberkulose bzw. einer aktiven schwerwiegenden Infektion sowie bei einer schweren Leberinsuffizienz (Abschnitt 4.3 der Fachinformation Rinvoq®) [4]. Für den JAK-Inhibitor Abrocitinib gilt der Anwendungsausschluss gleichsam für schwangere oder stillende Patientinnen, bei aktiven, schwerwiegenden systemischen Infektionen einschließlich einer Tuberkulose und bei schweren Leberfunktionsstörungen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation Cibinco®) [5].

Neben den Kontraindikationen und Warnhinweisen spielt auch die Patientenpräferenz bei der Therapieentscheidung eine Rolle: Der Patient soll im Rahmen eines “*shared-decision-making*” in die Therapieentscheidung einbezogen werden [10]. Eine aktuelle Präferenzstudie bei Patienten mit atopischer Dermatitis ergab, dass die Art der Anwendung (Tablette vs. Injektion) nur ein geringes Gewicht bei der Therapieentscheidung hat; die Wirksamkeit im Hinblick auf die Verringerung von Pruritus und Schlafstörungen sowie das Risiko von Nebenwirkungen spielen hingegen eine große Rolle für die Patienten [11]. Vor diesem Hintergrund ist anzunehmen, dass ein Teil der Patienten Nemolizumab gegenüber den anderen Biologika (Dupilumab, Tralokinumab und Lebrikizumab) aufgrund des schnelleren Wirkeintritts und gegenüber den JAK-Inhibitoren aufgrund des besseren Sicherheitsprofils den Vorzug geben wird.

Die genauen Anteile der Patienten, für die die oben genannten Gegenanzeigen und Risikobewertungen zutreffen, können zum heutigen Kenntnisstand nicht benannt werden, ebenso ist der mögliche Einfluss der Patientenpräferenz nicht quantifizierbar.

*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.*

Hinsichtlich der Jahrestherapiekosten kann anhand der beschriebenen Versorgungssituation und der nicht bezifferbaren Anteile der Versorgung mit Nemolizumab keine Änderung näher beschrieben 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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 Angaben zu Behandlungsmodus, Anzahl und Dauer der Behandlung sowie zur Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf den jeweiligen aktuellen Fachinformationen. Für die Ermittlung der GKV-Kosten pro Packung der betrachteten Arzneimitteltherapien wurde jeweils der AVP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten am 01.02.2025 aus der Lauer-Taxe bzw. basieren auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind aus den Anforderungen aus den jeweiligen aktuellen Fachinformationen abgeleitet und auf Basis des EBM zum Stand 1. Quartal 2025 beziffert. Angaben zu Kontraindikationen und Sicherheitshinweisen wurden den jeweiligen Fachinformationen sowie dem Rote-Hand-Brief des BfArM entnommen.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Galderma Laboratorium GmbH (2025): Produktinformation für Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung im Fertigen (Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); Stand: Februar 2025. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nemluvio>.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 29.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5. PFIZER PHARMA GmbH (2021): Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2025): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2025. [Zugriff: 25.01.2025]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2025.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2025.pdf).
7. Almirall Hermal GmbH (2023): Ebglyss® 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fertigpen; Fachinformation. Stand: Februar 2024 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fertigpen; Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2023): Rote-Hand-Brief: 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: 31.08.2024]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-januskinase.html>.
10. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. (2023): S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027). [Zugriff: 12.04.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-027>.
11. Durno N, Arija P, Pantiri K, Heisen M, Boeri M, Paris J, et al. (2024): Biologics and oral systemic treatment preferences in patients and physicians for moderate-to-severe atopic dermatitis: a discrete choice experiment in the United Kingdom and Germany. *J Dermatolog Treat*; 35(1):2417966.

### 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.*

Nachfolgend finden sich die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Nemolizumab [1]:

#### ***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 (AD)*

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.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ 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 Anwendung***Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

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 Wechselwirkungen***Lebendimpfstoffe

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 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.

### ***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

#### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nemolizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Nemolizumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

#### Stillzeit

Es gibt keine Informationen darüber, ob Nemolizumab in die Muttermilch übergeht. Beim Menschen kommt es in den ersten Tagen nach der Geburt zur Ausscheidung von IgG-Antikörpern in die Muttermilch, die bald nach der Geburt auf niedrige Konzentrationen absinken. Infolgedessen kann es in den ersten Tagen zu einer Übertragung von IgG-Antikörpern auf das Neugeborene über die Muttermilch kommen. In diesem kurzen Zeitraum kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Danach könnte Nemolizumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

#### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben keine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt.

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

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

### ***Nebenwirkungen***

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei atopischer Dermatitis und Prurigo nodularis sind Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktionen (1,1 %; umfasst Urtikaria 1,0 % und Angioödem 0,1 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (1,2 %). Weitere Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen

(7,0 %), atopische Dermatitis (4,6 %), Ekzem (3,8 %) und nummuläres Ekzem (3,5 %) wurden bei Prurigo nodularis berichtet.

### ***Überdosierung***

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Nemolizumab-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Symptome von Nebenwirkungen überwacht und ggf. umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

### ***Inkompatibilitäten***

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

### ***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.

### ***Art und Inhalt des Behältnisses***

#### Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung im Fertigpen

Einweg-Zweikammer-Ampulle aus Typ-1-Borosilikatglas in einem Autoinjektor mit integrierter („staked“) Edelstahlnadel.

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

Doppelkammer-Einweg-Fertigspritze aus Typ-1-Borosilikatglas, mitgelieferte 27G-Nadel (Edelstahl) mit Schutzabdeckung.

#### ***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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **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.*

Das Arzneimittel unterliegt der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung [2]. 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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des*

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Nemolizumab liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

Es bestehen 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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-13: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
keine		
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
keine		
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung während der Schwangerschaft	Abschnitte 4.6 und 5.3 der Fachinformation Abschnitt 2 der Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	keine
Langzeitsicherheit über ein Jahr der Behandlung hinaus	keine	keine
Quelle: CHMP Assessment Report für Nemolizumab [3]		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben keine weiteren Anforderungen, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation hinausgehen (siehe Abschnitt 3.4.1).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **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.*

Die Informationen wurden den Unterlagen aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA entnommen, insbesondere der Fachinformation, dem EPAR und dem CHMP Assessment Report.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Galderma Laboratorium GmbH (2025): Produktinformation für Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung im Fertigpen (Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); Stand: Februar 2025. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nemluvio>.
2. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP) (2025): Nemluvio: EPAR - Product Information (Annex IIB). [Zugriff: 01.02.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nemluvio>.
3. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP) (2024): CHMP Assessment Report Nemluvio (Nemolizumab)

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-14 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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 Angaben beziehen sich auf die Fachinformation von Nemluvio<sup>®</sup> mit Stand Februar 2025 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-14, 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 3-14 bei.*

Aus der Fachinformation von Nemluvio<sup>®</sup> ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

Es wurde die EBM-Version mit Stand vom 1. Quartal 2025 verwendet [2].

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

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Galderma Laboratorium GmbH (2025): Produktinformation für Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung im Fertigpen (Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); Stand: Februar 2025. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nemluvio>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2025): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2025. [Zugriff: 25.01.2025]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2025.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2025.pdf).

### **3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben**

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen*

*Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-15: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studientitel <sup>1</sup>	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	RD.06.SPR.118161 (ARCADIA 1)	CTgov: NCT03985943 [1] EU-CTR: 2019-001887-31 [2]	abgeschlossen	-	ja	[3]	941	90
2	RD.06.SPR.118169 (ARCADIA 2)	CTgov: NCT03989349 [4] EU-CTR: 2019-001888-75 [5]	abgeschlossen	-	ja	[6]	787	107
3	RD.06.SPR.201591 (ARCADIA CYCLO)	CTgov: NCT05056779 [7] EU-CTR: 2021-002166-40 [8]	abgeschlossen	-	nein	[9]	276	47
4	RD.03.SPR.114322	CTgov: NCT03100344 [10] EU-CTR: 2016-005025-37 [11]	abgeschlossen	-	ja	[12]	226	63
5	RD.06.SPR.118380	CTgov: NCT04365387 [13]	abgeschlossen	-	nein	[14]	242	0
6	CIM003JG	CTgov: NCT01986933 [15] EU-CTR: 2013-002470-46 [16]	abgeschlossen	-	ja	[17]	264	53
7	RD.06.SPR.118163	CTgov: NCT03989206 [18] CTIS: 2024-514404-13-00 [19]	laufend	04.05.2023	ja	[20]	1899	212
8	RD.06.SPR.116912	CTgov: NCT03921411 [21]	abgeschlossen	-	ja	[22]	20	0
9	RD.06.SPR.201593	CTgov: NCT04562116 [23] EU-CTR: 2020-000229-24 [24]	abgeschlossen	-	nein	[25]	17	0
<b>Gesamt</b>							<b>4672</b>	<b>482</b>
<b>In Prozent (%)</b>								<b>12,2 %</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Num- mer	Studientitel <sup>1</sup>	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer an deutschen Prüfstellen
<p>(1) Die in Modul 4 A in Abschnitt 4.3.1.1.1 gelistete Studie CIM001JP wurde nicht in einem Studienregister registriert und ist somit für die Feststellung des Anteils der Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V nicht relevant. Neben den in Modul 4 A in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgeführten RCT wurden bei der EMA weitere Studien des Herstellers Maruho Co., Ltd, eingereicht. Maruho entwickelt Nemolizumab für den japanischen Markt. Die Studien von Maruho waren somit keine Studien des pharmazeutischen Unternehmers und dienen nicht der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit für die Zulassung von Nemolizumab in Europa; sie wurden lediglich aus Transparenzgründen bei der EMA eingereicht. Diese Studien sind somit für die Feststellung des Anteils der Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V nicht relevant.</p> <p><sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)</p>								

### 3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

- Galderma R&D (2019): RD.06.SPR.118161 - Efficacy and Safety of Nemolizumab in Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (NCT03985943). Stand des Eintrags: 14.08.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03985943>
- Galderma S.A (2019): RD.06.SPR.118161 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab (CD14152) in Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2019-001887-31). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001887-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001887-31)
- Galderma S.A. (2023): Studie RD.06.SPR.118161 - SAS-Auszug: Rekrutierung nach Land und Zentrum.
- Galderma R&D (2019): RD.06.SPR.118169 - Efficacy & Safety of Nemolizumab in Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (NCT03989349). Stand des Eintrags: 14.08.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989349>
- Galderma S.A (2019): RD.06.SPR.118169 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy & Safety of Nemolizumab (CD14152) in Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2019-001888-75). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001888-75](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001888-75)
- Galderma S.A. (2023): Studie RD.06.SPR.118169 - SAS-Auszug: Rekrutierung nach Land und Zentrum.

---

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

7. Galderma R&D (2021): RD.06.SPR.201591|2021-002166-40 - Efficacy and Safety of Nemolizumab in Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis With Inadequate Response to or for Whom Cyclosporine A is Not Medically Advisable (NCT05056779). Stand des Eintrags: 21.09.2023. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05056779>
8. Galderma S.A (2021): RD.06.SPR.201591 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab in Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis with Inadequate Response to or for Whom C (2021-002166-40). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-002166-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002166-40)
9. Galderma S.A. (2024): Studie RD.06.SPR.201591 - SAS-Auszug: Rekrutierung nach Land und Zentrum.
10. Galderma R&D (2017): RD.03.SPR.114322 - Dose-ranging Study of Nemolizumab in Atopic Dermatitis (NCT03100344). Stand des Eintrags: 22.10.2019. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03100344>
11. Galderma R&D, Snc (2017): RD.03.SPR.114322 - A randomized, double-blind, multi-center, parallel-group, placebo-controlled dose-ranging study to assess the efficacy and safety of nemolizumab (CD14152) in moderate-to-severe atopic dermatitis su (2016-005025-37). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-005025-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005025-37)
12. Galderma S.A. (2018): Studie RD.06.SPR.114322 - SAS-Auszug: Rekrutierung nach Land und Zentrum.
13. Galderma R&D (2020): RD.06.SPR.118380 - A Study to Assess Immunization Responses in Adult and Adolescent Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Treated With Nemolizumab (NCT04365387). Stand des Eintrags: 26.04.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04365387>
14. Galderma S.A. (2024): Studie RD.06.SPR.118380 - SAS-Auszug: Rekrutierung nach Land und Zentrum.
15. Chugai Pharmaceutical (2013): CIM003JG - A Phase 2 Study of CIM331 for Atopic Dermatitis Patients (NCT01986933). Stand des Eintrags: 25.01.2022. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01986933>
16. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd (2013): CIM003JG - A Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of CIM331 in atopic dermatitis patients who are inadequately control (2013-002470-46). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002470-46](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002470-46)
17. Chugai Pharmaceutical Co. (2015): Studie CIM003JG - SAS-Auszug: Rekrutierung nach Land und Zentrum.
18. Galderma R&D (2019): RD.06.SPR.118163 - Long-term Safety and Efficacy of Nemolizumab With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis (NCT03989206). Stand des Eintrags: 30.10.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989206>
19. Galderma S.A. (2024): RD.06.SPR.118163 - Long-term study to assess the safety and efficacy of Nemolizumab in subjects with Atopic Dermatitis (2024-514404-13-00). [Zugriff: 24.01.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514404-13-00>
20. Galderma S.A. (2023): Studie RD.06.SPR.118163 - SAS-Auszug: Rekrutierung nach Land und Zentrum.

---

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

21. Galderma R&D (2019): RD.06.SPR.116912 - A Pharmacokinetics and Safety Study of Nemolizumab in Adolescent Participants With Atopic Dermatitis (AD) (NCT03921411). Stand des Eintrags: 21.04.2023. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03921411>
22. Galderma S.A. (2020): Studie RD.06.SPR.116912 - SAS-Auszug: Rekrutierung nach Land und Zentrum.
23. Galderma R&D (2021): RD.06.SPR.201593 - A Study to Assess the Effects of Nemolizumab on Cytochrome P450 Substrates in Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (NCT04562116). Stand des Eintrags: 05.12.2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04562116>
24. Galderma S.A (2021): RD.06.SPR.201593 - An Open-label Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effects of Nemolizumab on Cytochrome P450 Substrates in Subjects with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (2020-000229-24). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000229-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000229-24)
25. Galderma S.A. (2023): Studie RD.06.SPR.201593 - SAS-Auszug: Rekrutierung nach Land und Zentrum.