

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 L

*Chronische spontane Urtikaria bei Erwachsenen und
Jugendlichen ab 12 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	65
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	66
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	67
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	79
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	79
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	86
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	94
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	100
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	107
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	112
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	114
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	114
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	116
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	116
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	131
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	132
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	132
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	133
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	134
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	134
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	136
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	137

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	138
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	139

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Bestimmung der zVT für Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet	14
Tabelle 3-2: Übersicht der populationsbasierten Studien zur Prävalenz der CSU in Deutschland	44
Tabelle 3-3: Prävalenzen der CU innerhalb 5 europäischer Länder (Großbritannien, Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien) nach Balp et al., 2015	46
Tabelle 3-4: Punktprävalenzen der CU innerhalb Europas nach Fricke et al., 2020	47
Tabelle 3-5: Übersicht der populationsbasierten Studien zur Prävalenz der CU in Deutschland und Europa	47
Tabelle 3-6: Übersicht der populationsbasierten Studien zur Inzidenz der CSU in Deutschland	49
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	50
Tabelle 3-8: Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 (Schritt 1).....	52
Tabelle 3-9: GKV-Mitglieder nach Alter zum Stichtag 1. Juli 2025.....	54
Tabelle 3-10: Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 (Schritt 1–2)	55
Tabelle 3-11: Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 (Schritt 1–3)	56
Tabelle 3-12: Anteil Patienten mit CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen.....	58
Tabelle 3-13: Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 (Schritt 1–4)	60
Tabelle 3-14: Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 (Schritt 1–5)	62
Tabelle 3-15: Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten mit CSU in Deutschland für die Jahre 2026–2031	64
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	65
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	80
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	87
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	95
Tabelle 3-20: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	98
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	100
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	104
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	105

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	108
Tabelle 3-25: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen von 6–17 Jahre ^a mit CSU.....	116
Tabelle 3-26: Liste der Nebenwirkungen	122
Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung	133
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	136
Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	139

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Erscheinungsbild der CSU – Quaddeln und Angioödeme.....	22
Abbildung 3-2: Molekulare Pathomechanismen der CSU	24
Abbildung 3-3: Diagnostischer Algorithmus für Patienten, bei denen das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemen > 6 Wochen anhält.....	27
Abbildung 3-4: Einteilung des UAS7 zur Bewertung des Schweregrads der Urtikaria	30
Abbildung 3-5: Therapieentscheidungen und -anpassungen bei der CU	34
Abbildung 3-6: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAE	Erworbenes Angioödem (<i>Acquired Angioedema</i>)
AAS	Angioödem-Aktivitäts-Score (<i>Angioedema Activity Score</i>)
ACE	<i>Angiotensin-converting enzyme</i>
ADA	<i>Anti-Drug-Antibody</i>
AE	Angioödem
AECT	Angioödem-Kontroll-Test (<i>Angioedema Control Test</i>)
AE-QoL	<i>Angioedema Quality of Life Questionnaire</i>
AID	Autoinflammatorische Erkrankung (<i>Autoinflammatory Disease</i>)
AIML	Künstliche Intelligenz-gestützte Methodik (<i>Artificial Intelligence and Machine Learning</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMR	Arzneimittelrichtlinie
APAAACI	<i>Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology</i>
ASST	<i>Autologous Serum Skin Test</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
BHRA	<i>Basophil Histamine Release Assay</i>
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
C5a	<i>Complement 5a</i>
C5aR	<i>Complement 5a Receptor</i>
CD20	<i>Cluster of Differentiation 20</i>
CIndU	Chronische induzierbare Urtikaria
cKIT	<i>Receptor Tyrosine Kinase</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
CRP	C-reaktives Protein
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (<i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i>)
CRTh2	<i>Chemoattractant Receptor-homologous Molecule expressed on T Helper Type 2 Cells</i>
CSU	Chronische spontane Urtikaria

Abkürzung	Bedeutung
CU	Chronische Urtikaria
CU-Q2oL	<i>Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire</i>
CYP	Cytochrom-P450
DAK	Deutsche Angestellten Krankenkasse
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
EAACI	<i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDF/EuroGuiDerm	<i>European Dermatology Forum/European Centre for Guidelines Development</i>
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
Embase	<i>Excerpta Medica Database</i>
EoE	Eosinophile Ösophagitis (<i>Eosinophilic Esophagitis</i>)
EP	<i>Eosinophil Peroxidase</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FB	Festbetrag
FcεRI	<i>High-affinity Receptor for Immunoglobulin E</i>
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (<i>Fractional Exhaled Nitric Oxide</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GA ³ LEN	<i>Global Asthma and Allergy European Network</i>

Abkürzung	Bedeutung
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H1-AH-2G	H1-Antihistaminikum der 2. Generation
H4R	<i>Histamine H4 Receptor</i>
HAE	Hereditäres Angioödem
HSS	<i>Hive Severity Score</i>
ICD-10-GM	<i>International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification</i>
ICS	Inhalatives Corticosteroid (<i>Inhaled Corticosteroid</i>)
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IL-4R	Interleukin-4-Rezeptor
IL-4R α	Interleukin-4-Rezeptor-alpha
ISS	<i>Itch Severity Score</i>
IU	<i>International Unit</i>
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksamer Beta-2-Agonist (<i>Long-acting Beta2-Agonist</i>)
LAMA	Langwirksamer Muskarinantagonist (<i>Long-acting Muscarinic Receptor Antagonist</i>)
LC	<i>Lymphoid Cell</i>
M2Q	Mindestens 2 Quartale
MBP	<i>Major Basic Protein</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MRGPRX2	<i>Mas-related G Protein-coupled Receptor X2</i>
NHWS	<i>National Health and Wellness Survey</i>
nsAH	Nicht sedierendes Antihistaminikum

Abkürzung	Bedeutung
OCS	Orales Corticosteroid (<i>Oral Corticosteroid</i>)
OMA	Omalizumab
OTC	<i>Over the Counter</i>
PGD2	Prostaglandin D2
PK	Pharmakokinetik
PN	Prurigo nodularis
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PZN	Pharmazentralnummer
QoL	<i>Quality of life</i>
RAS-Inh	Renin-Angiotensin-System-Inhibitor
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RWE	<i>Real-World-Evidence</i>
SCF	<i>Stem Cell Factor</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
TCS	Topisches Corticosteroid (<i>Topical Corticosteroid</i>)
TdaP	Tetanus/Diphterie/Pertussis
Th2	Typ-2-T-Helferzelle
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TPO	Thyroid Peroxidase
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
UAS/UAS7	Urtikaria-Aktivitäts-Score (<i>Urticaria Activity Score</i>)
UCT	Urtikaria-Kontroll-Test (<i>Urticaria Control Test</i>)
UK	Vereinigtes Königreich (<i>United Kingdom</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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 die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Dupilumab (Dupixent®) ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer chronischer spontaner Urtikaria (CSU) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren), die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-Immunglobulin E (IgE)-Antikörper erhalten haben [13, 14]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat kein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde gemäß den Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und § 6

Absatz 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hergeleitet (siehe Abschnitt 3.1.2). Folgende zVT wird herangezogen:

- Omalizumab in Kombination mit H1-Antihistaminika der 2. Generation, einschließlich der Möglichkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung in einer bis zur 4-fachen der für die Behandlung der Urtikaria zugelassenen Dosierung.

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).

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da für das vorliegende Anwendungsgebiet kein Beratungsgespräch beim G-BA stattgefunden hat, erfolgt die Herleitung der zVT gemäß den Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der VerfO des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien ergibt sich für Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet „Omalizumab in Kombination mit H1-Antihistaminika der 2. Generation, einschließlich der Möglichkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung in einer bis zur 4-fachen der für die Behandlung der Urtikaria zugelassenen Dosierung“ als zVT. Tabelle 3-1 stellt zusammenfassend dar, welche Therapie das jeweilige Kriterium des G-BA erfüllt.

Tabelle 3-1: Bestimmung der zVT für Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet

Kriterien zur Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo des G-BA	Therapien, die dieses Kriterium grundsätzlich erfüllen
Kriterium 1: Wirkstoff hat grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet	• Anti-IgE-Antikörper: Omalizumab • H1-Antihistaminika: Bilastin, Cetirizin, Desloratadin, Ebastin^a, Fexofenadin, Hydroxyzin, Levocetirizin, Loratadin, Mizolastin, Rupatadin • BTK-Inhibitor: Remibrutinib^b
Kriterium 2: Erstattungsfähige, nicht-medikamentöse Behandlung	Es kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht.
Kriterium 3: Patientenrelevanter Nutzen wurde durch den G-BA bereits bewertet	Im Anwendungsgebiet liegen keine Nutzenbewertungen durch den G-BA vor.
Kriterium 4: Wirkstoff gehört nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet	• Anti-IgE-Antikörper: Omalizumab • H1-Antihistaminika in der bis zu 4-fachen Dosierung: Bilastin, Cetirizin, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocetirizin, Loratadin, Rupatadin
a: Laut Fachinformation liegen zur Wirksamkeit von Ebastin bei Urtikaria bei Patienten unter 18 Jahren bisher noch keine klinischen Erfahrungen vor [9]. b: Remibrutinib (Rhapsido[®]) ist nur für erwachsene Patienten mit CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen, zugelassen [11]. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CSU: Chronische spontane Urtikaria; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IgE: Immunglobulin E; Verfo: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Kriterium 1: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Anhand der Recherche in der Lauer-Taxe, der Gelben Liste, dem Arzneimittelinformationssystem AMice sowie der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) wurden insgesamt 12 Wirkstoffe identifiziert, die für die Behandlung der CSU bzw. der Urtikaria allgemein zugelassen sind. Zu diesen zählt der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab, der als Zusatztherapie zur Behandlung der CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika angezeigt ist [4]. Darüber hinaus sind zur Behandlung der CSU die H1-Antihistaminika der 2. Generation Cetirizin, Fexofenadin Levocetirizin und Loratadin zugelassen [2, 6, 16, 18]. Zulassungen für die Urtikaria allgemein liegen für das H1-Antihistaminikum der 1. Generation Hydroxyzin [15] sowie die H1-Antihistaminika der 2. Generation Bilastin, Desloratadin, Ebastin, Mizolastin und Rupatadin vor [1, 3, 9, 12, 19]. Des Weiteren wurde vor Kurzem der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor Remibrutinib zur

Behandlung erwachsener Patienten mit CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen, zugelassen [11].

Neben den in Tabelle 3-1 dargestellten Wirkstoffen sind außerdem systemische Glukokortikoide (z. B. Prednisolon [8]) zur Akutbehandlung zugelassen.

Kriterium 2: Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.

Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der CSU nicht in Betracht.

Kriterium 3: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der CSU liegen bislang keine Beschlüsse des G-BA vor.

Kriterium 4: Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet wurde durch eine Recherche nach Leitlinien und Empfehlungen ermittelt. Die deutsche S3-Leitlinie zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria [20] und die internationale Leitlinie der *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)/Global Asthma and Allergy European Network (GA²LEN)/European Dermatology Forum/European Centre for Guidelines Development (EDF/EuroGuiDerm)/Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI)* [21, 22] in der Version 2021 und der darauf aufbauenden Aktualisierung aus dem Jahr 2026 stellen die zentralen Leitlinien zur Abbildung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse dar. Obwohl die deutsche S3-Leitlinie seit Februar 2025 nicht mehr gültig ist und sich derzeit in Überarbeitung befindet, werden die Behandlungsempfehlungen berücksichtigt, da diese an die Empfehlungen der internationalen Leitlinie aus dem Jahr 2021 adaptiert und damit weitgehend kongruent sind. Die Aktualisierung aus dem Jahr 2026 enthält nur wenige Änderungen bzw. Ergänzungen, die zusätzlich dargestellt werden, um den aktuellen Erkenntnisstand abzubilden. Zusätzlich zu den Leitlinien konnten 3 systematische Übersichtsarbeiten mit Behandlungsempfehlungen für die CSU identifiziert werden [7, 10, 17], die mit den Leitlinienempfehlungen übereinstimmen.

Die Leitlinien empfehlen übereinstimmend ein stufenweises Vorgehen in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung [20–22] (siehe Abschnitt 3.2.2). Basierend auf der im Anwendungsgebiet verfügbaren Evidenz und den Leitlinien wird als Therapie der 1. Wahl eine kontinuierliche symptomatische Behandlung mit H1-Antihistaminika der 2. Generation empfohlen [20–22]. H1-Antihistaminika der 1. Generation sind aufgrund ihrer ausgeprägten anticholinergen und sedierenden Nebenwirkung sowie den bekannten Wechselwirkungen

grundsätzlich nicht mehr einzusetzen [5, 20–22]. Bei Patienten, die auf ein standarddosiertes H1-Antihistaminikum der 2. Generation nicht ausreichend ansprechen, wird, bevor andere Behandlungen in Betracht kommen, eine *Off-Label*-Dosissteigerung der H1-Antihistaminika auf das bis zu 4-fache der zugelassenen Dosis empfohlen [20–22]. Für Patienten mit weiterer unzureichender Krankheitskontrolle wird die zusätzliche Gabe von Omalizumab empfohlen. Der weiterführende Behandlungsalgorithmus umfasst eine *Off-Label*-Dosiserhöhung von Omalizumab oder den Einsatz in kürzeren Intervallen [20–22]. In der aktualisierten internationalen Leitlinie aus dem Jahr 2026 werden Dupilumab und Remibrutinib als weitere Therapieoptionen neben Omalizumab genannt [22]. Da Remibrutinib derzeit noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, hat es für das vorliegende Anwendungsgebiet aktuell keine Relevanz.

Entsprechend dem stufenweisen Vorgehen können als letzte Eskalationsstufen der *Off-Label*-Einsatz von Ciclosporin A oder weitere Behandlungsoptionen zusätzlich zur H1-Antihistamin-Therapie erwogen werden. Diese Optionen haben für das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch keine Relevanz, da sie erst nach Versagen der hochdosierten H1-Antihistamin-Therapie und Omalizumab in Erwägung gezogen oder grundsätzlich keine Empfehlungen ausgesprochen werden [20–22].

Schlussfolgerung zur zVT unter Berücksichtigung der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 der VerfO des G-BA

In der Gesamtbetrachtung wird unter Berücksichtigung der beschriebenen Kriterien für die Behandlung der mittelschweren bis schweren CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren), die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben, Omalizumab in Kombination mit H1-Antihistaminika der 2. Generation, einschließlich der Möglichkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung in einer bis zur 4-fachen der für die Behandlung der Urtikaria zugelassenen Dosierung, als zVT abgeleitet.

Im Hinblick auf den Einsatz der H1-Antihistaminika der 2. Generation sind aus Sicht von Sanofi, basierend auf der zugrundeliegenden Evidenz zum therapeutischen Nutzen und den Leitlinienempfehlungen, nur bestimmte H1-Antihistaminika als zVT zu berücksichtigen. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie sind die meisten, aber nicht alle der H1-Antihistaminika der 2. Generation für die Behandlung der Urtikaria getestet. Die Evidenz unterstützt v. a. die Anwendung von Bilastin, Cetirizin, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocetirizin, Loratadin und Rupatadin [20], weshalb ausschließlich diese H1-Antihistaminika im Rahmen der zVT berücksichtigt werden.

Da systemische Glukokortikoide nur für die Akutbehandlung der CSU und nicht für die Langzeittherapie der chronisch erkrankten Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen sind, stellen sie, aus Sicht von Sanofi, keinen Bestandteil der zVT dar.

Umsetzung der zVT

Die erteilte europäische Zulassung von Dupilumab zur Behandlung der CSU basiert auf den klinischen Studien LIBERTY-CSU CUPID A und C. Diese belegen den therapeutischen

Nutzen des Arzneimittels bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben. Gemäß den formalen Kriterien des G-BA sind diese beiden randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien jedoch nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet, da in den Studien der Vergleich nicht gegenüber der zVT erfolgt.

Auf Basis der Daten kann davon ausgegangen werden, dass neben dem nachgewiesenen ausgeprägten medizinischen Nutzen für Dupilumab grundsätzlich auch ein medizinischer Zusatznutzen besteht. Dieser ist jedoch auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht formal herleitbar (siehe auch Modul 4).

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 Fachinformationen von Dupixent® [13, 14], Omalizumab [4], H1-Antihistaminika [1–3, 6, 9, 12, 15, 16, 18, 19] und Prednisolon [8], die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC)/Produktinformation von Remibrutinib sowie die identifizierten Leitlinien [20–22] und Übersichtsarbeiten [7, 10, 17] herangezogen.

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. A. Nattermann & Cie. GmbH. *Fachinformation Mizollen®*; Stand: Juli 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. A. Nattermann & Cie. GmbH. *Fachinformation Telfast® 180 mg*; Stand: Februar 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
3. Bluefish Pharmaceuticals AB. *Fachinformation Rupatadin Bluefish 10 mg Tabletten*; Stand: Januar 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
4. Celltrion Healthcare Hungary Kft. *Fachinformation Omlyclo™ 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Omlyclo™ 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Omlyclo™ 150 mg Injektionslösung im Fertigpen*; Stand: November 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Church MK, Maurer M, Simons FER, et al. *Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA²LEN position paper*. *Allergy*. 2010; 65(4): 459–66. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x>.
6. Hexal AG. *Fachinformation Lorano® akut*; Stand: Mai 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.

7. Kolkhir P, Bonnekoh H, Metz M, Maurer M. *Chronic Spontaneous Urticaria: A Review*. JAMA. 2024; 332(17): 1464–77. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.15568>.
8. mibe GmbH Arzneimittel. *Fachinformation Prednisolon acis®*; Stand: Januar 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
9. Micro Labs GmbH. *Fachinformation Ebastin Micro Labs 10 mg Schmelztabletten*; Stand: Juni 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
10. Nochaiwong S, Chuamanochan M, Ruengorn C, et al. *Evaluation of Pharmacologic Treatments for H1 Antihistamine-Refractory Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. JAMA Dermatol. 2021; 157(11): 1316–27. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3237>.
11. Novartis Europharm Limited. *Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Rhapsido* [online]. 2026 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260423169368/anx_169368_de.pdf.
12. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. *Fachinformation Bilastin PUREN 20 mg Tabletten*; Stand: August 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
13. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen*; Stand: April 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.
14. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen*; Stand: April 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.
15. UCB Pharma GmbH. *Fachinformation Atarax® Tabletten*; Stand: Januar 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
16. UCB Pharma GmbH. *Fachinformation Zyrtec® 10 mg Filmtabletten*; Stand: Januar 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
17. Warp PV, Giménez-Arnau AM, Kim BS, et al. *Chronic Urticaria Part II: Clinical management and therapeutics*. J Am Acad Dermatol. 2026. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2025.11.104>.
18. Zentiva Pharma GmbH. *Fachinformation LEVOCETIRIZIN ADGC 5 mg Filmtabletten*; Stand: November 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
19. Zentiva Pharma GmbH. *Fachinformation DESLORATADIN ADGC 5 mg Filmtabletten*; Stand: Februar 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
20. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, et al. *Deutsche S3-Leitlinie zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria, adaptiert von der internationalen S3-Leitlinie; AWMF-Leitlinienregister (013-028)* [online]. 2022 [Zugriff: 09.04.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0281_S3_Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria_2022-04.pdf.
21. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. *The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria*. Allergy. 2022; 77(3): 734–66. <https://doi.org/10.1111/all.15090>.

22. Zuberbier T, Abdul Hameed Ansari Z, Abdul Latiff AH, et al. *The International Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria*. Allergy. 2026(0): 1–51. <https://doi.org/10.1111/all.70210>.

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.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Überblick über die Erkrankung der CSU

Die Urtikaria (weitere geläufige Bezeichnungen sind Nesselsucht oder Nesselfieber) ist eine entzündliche Hauterkrankung, die durch das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemem, in der Regel in Verbindung mit Juckreiz gekennzeichnet ist [76, 119, 144]. Die Unterteilung der Urtikaria erfolgt anhand der Verlaufsformen in eine akute und eine chronische Form. Von einer akuten Urtikaria ist die Rede, wenn die Symptome kurzzeitig über einen Zeitraum von bis zu 6 Wochen auftreten. Besteht ein Anhalten der Symptome von mehr als 6 Wochen, handelt es sich um eine chronische Urtikaria (CU) [76, 144].

Die CU wird basierend auf der Identifizierung von Triggerfaktoren in 2 weitere Unterformen, die chronische induzierbare Urtikaria (CIndU) und die CSU, unterteilt [76, 144]. Bei der CIndU werden die Beschwerden durch einen subtypspezifisch, eindeutig identifizierbaren Auslöser hervorgerufen (z. B. durch Kälte bei der Kälteurtikaria, durch Sonnenstrahlung bei der Lichturtikaria, durch Druckeinwirkung bei der Druckurtikaria). Von einer CIndU sind ca. 20 % aller CU-Fälle betroffen. Gibt es keinen erkennbaren Auslöser, wird das Auftreten der Beschwerden als spontan eingestuft (CSU), wovon bei ca. 80–90 % aller CU-Fälle ausgegangen wird [39, 91, 117, 137]. Trotz dieser Unterteilung können Patienten grundsätzlich mehrere Unterformen der Urtikaria gleichzeitig aufweisen, d. h. mehr als eine Form der CIndU oder sowohl eine CIndU als auch CSU [16, 144–146].

Die CSU ist begleitet von einer hohen Krankheitslast, die nicht nur durch das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemem sowie quälendem Juckreiz, sondern auch durch zahlreiche weitere Beschwerden geprägt ist [39, 53, 122]. Zu diesen zählen, neben Schlafstörungen und sexueller Dysfunktion, starke Beeinträchtigungen des täglichen Lebens, wie verminderte Leistungsfähigkeit in der Schule und im Beruf, Einschränkungen bei Sport- und Freizeitaktivitäten, Reduktionen sozialer Kontakte und Einfluss auf die Kleidungs Auswahl. Angioödemem im Hals-Kopf-Bereich bereiten zudem Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme bzw. beim Schlucken. Die Unvorhersehbarkeit des Auftretens der schweren

Symptome kann die Planung des Alltags massiv beeinflussen, sodass viele Patienten das Gefühl eines Kontrollverlustes erleben [53]. Zur Krankheitslast tragen weiterhin das Auftreten von Komorbiditäten, wie autoimmune und atopische Erkrankungen sowie psychische Erkrankungen, wie Angstzustände und Depressionen, bei. Der Leidensdruck der Patienten mit CSU spiegelt sich auch in der erhöhten Mortalität wider, die höchstwahrscheinlich auf die Komorbiditäten, insbesondere Suizid, zurückzuführen ist [79].

Von der CSU können sowohl Erwachsene als auch Kinder betroffen sein, die Erkrankung kann somit grundsätzlich in jedem Alter auftreten [16]. Am häufigsten entwickelt sie sich jedoch zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und betrifft somit v. a. berufstätige Personen [91]. Frauen sind fast doppelt so häufig von einer CSU betroffen wie Männer, mögliche Gründe sind hormonelle Unterschiede [17, 23].

Die Zulassung von Dupilumab umfasst Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben. Die Zielpopulation im vorliegenden Dossier umfasst somit Patienten, die auf H1-Antihistaminika mit einer bis zu 4-fachen der für die Behandlung der Urtikaria zugelassenen Dosierung unzureichend ansprechen. Darüber hinaus dürfen die Patienten bislang keine Behandlung ihrer CSU mit Anti-IgE-Antikörpern erhalten haben. Omalizumab ist der bislang einzige in Deutschland zugelassene Anti-IgE-Antikörper zur Behandlung der CSU. Mit Anti-IgE-Antikörpern vorbehandelte Patienten sind nicht vom Anwendungsgebiet umfasst.

Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild der CSU ist durch das plötzliche Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödeme gekennzeichnet, die von einem starken Juckreiz begleitet werden [108, 110, 144–146]. 33–67 % der Patienten mit CSU entwickeln Quaddeln und Angioödeme gleichzeitig. Etwa 29–65 % der Patienten zeigen nur Quaddeln, etwa 1–13 % nur ein Angioödem [91]. Grundsätzlich können sowohl Quaddeln als auch Angioödeme wiederkehrend am gesamten Körper auftreten [64].

Histologisch zeichnen sich Quaddeln durch Ödeme der oberen und mittleren Lederhaut (Dermis) aus. Die Entstehung dieser Ödeme ist auf eine Erweiterung und erhöhte Durchlässigkeit der postkapillären Venolen sowie der Lymphgefäße der oberen Dermis zurückzuführen, die zum Austritt von Flüssigkeit in das Gewebe führen. Angioödeme sind durch ähnliche Veränderungen gekennzeichnet, die v. a. aber in der tieferen Dermis und der Unterhaut (Subkutis) auftreten [144].

Quaddeln und Angioödeme

Quaddeln weisen charakteristische Merkmale in Form einer scharf begrenzten, oberflächlichen, mattfarbigen Schwellung der Haut auf, die nahezu immer von einem Erythem umgeben ist und in ihrer Morphologie und Größe variiert (siehe Abbildung 3-1, A–C). Die Schwellung wird von einem juckenden oder brennenden Empfinden begleitet und hält für gewöhnlich für eine halbe

bis zu 24 Stunden an, wobei sie im Anschluss an variablen Bereichen des Körpers erneut auftritt [19, 110, 145, 146].

Angioödeme sind schnell auftretende, ausgeprägte, hautfarbene oder erythematöse tiefe Schwellungen der Haut oder der Schleimhaut. Die Schwellungen können von einem Taubheitsgefühl, von einem Kribbel- oder Spannungsgefühl sowie Brennen begleitet werden. Manchmal treten darüber hinaus Schmerzen und seltener ein Juckreiz auf. Im Gegensatz zu Quaddeln weisen Angioödeme eine eher langsame Rückbildung auf, die mit bis zu 72 Stunden länger andauern kann als bei Quaddeln. Grundsätzlich können Angioödeme am gesamten Körper auftreten, manifestieren sich jedoch oft an den Lippen (siehe Abbildung 3-1, D), Augen, Wangen sowie Extremitäten und können die oberen Atemwege, die Zunge sowie den Rachenraum involvieren. Je nach Schweregrad und Lokalisation kann ein Angioödem lebensbedrohlich verlaufen (z. B. Larynxödem – Ödem im oberen Hals-Nasen-Ohrenbereich) [19, 108, 110, 145, 146].

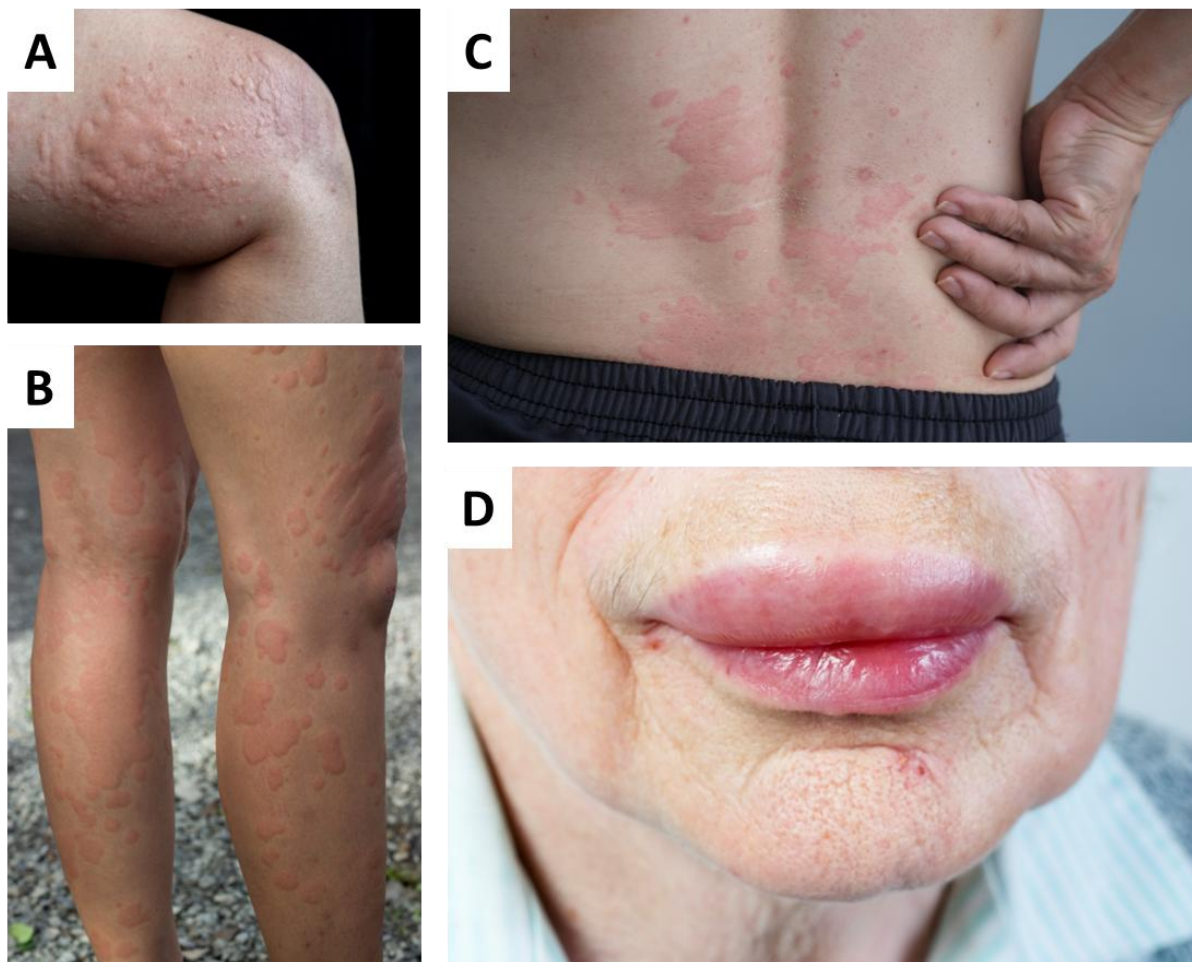


Abbildung 3-1: Erscheinungsbild der CSU – Quaddeln und Angioödeme

A–C: Weit ausgebreitete Quaddeln auf den Beinen und dem Rücken

D: Angioödem an der Lippe

CSU: Chronische spontane Urtikaria

Quelle: Getty Images

Nutzungsrecht Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Ätiologie und Pathogenese

Bisher ist die Ursache für das Auftreten der CSU nicht vollständig geklärt [18]. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die CSU im Wesentlichen eine Mastzell-vermittelte Erkrankung darstellt, der eine Autoimmunität zugrunde liegt und die durch eine Typ-2-Inflammation verstärkt wird [18, 47, 69]. Die Haupttreiber der Typ-2-Inflammation sind die Typ-2-Zytokine, Interleukin (IL)-4 und IL-13, die eine intrazelluläre Signalweiterleitung über den IL-4-Rezeptor (IL-4R) auslösen. IL-4 und IL-13 können dabei an 2 unterschiedliche Rezeptorkomplexe binden: den Typ-I-Rezeptor, an diesen nur IL-4 bindet, sowie den Typ-II-Rezeptor, an den sowohl IL-4 als auch IL-13 binden können. Diese Rezeptoren kommen an den Zelloberflächen von Mastzellen, Eosinophilen, Basophilen und B-Zellen vor und sind an der Pathogenese der CSU beteiligt. Dupilumab hemmt diese Signalwege, indem es die alpha-Untereinheit des IL-4R (IL-4R α), welche in beiden Rezeptortypen (Typ-I und Typ-II) enthalten ist, blockiert. Damit reguliert Dupilumab die Typ-2-Entzündung, die nicht nur bei der CSU, sondern einer Reihe von immunologischen Erkrankungen, darunter der atopischen Dermatitis sowie Asthma und möglicherweise anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen eine zentrale Rolle spielen [57, 77].

Grundsätzlich werden 2 mögliche Arten von Autoimmunität als relevante Ursachen für die Entwicklung einer CSU postuliert, zum einen eine Typ-I-Autoimmunität (Autoallergie) und zum anderen eine Typ-IIb-Autoimmunität [99]. Während die Typ-I-Autoimmunität unter Beteiligung von IgE-Autoantikörpern erfolgt („*autoallergische CSU*“), sind bei der Typ-IIb-Autoimmunität IgG-Autoantikörper (zum Teil auch IgM oder IgA) beteiligt. Bis zu 45 % der Patienten mit CSU weisen eine autoimmun-bedingte Ätiologie auf [18].

Mastzellen können durch die Bindung von IgE-Autoantikörpern oder IgG-Autoantikörpern auf unterschiedliche Weise aktiviert werden. IgG-Autoantikörper richten sich gegen zelluläre Strukturen auf Mastzellen, beispielsweise den IgE-Rezeptor *High-affinity Receptor for Immunoglobulin E* (Fc ϵ RI), [2, 18], wodurch die Mastzellen in der Haut aktiviert werden können [69, 99] (siehe Abbildung 3-2). Im Gegensatz zu IgG-Autoantikörpern richten sich IgE-Autoantikörper gegen Autoallergene wie Thyroid-Peroxidase (TPO). IgE-Moleküle sind zumeist gebunden auf der Oberfläche des Fc ϵ RI. In dieser gebundenen Form können sie auf Autoallergene wie TPO treffen und dann durch Quervernetzung die Mastzelle aktivieren und deren Degranulation induzieren [2, 18]. Die Entwicklung der juckenden Quaddeln und/oder Angioödeme ist auf diese Aktivierung der Mastzellen, deren nachfolgende Degranulation und die anschließende Freisetzung und Wirkung ihrer Mediatoren zurückzuführen [31, 144]. Zu den inflammatorischen Mediatoren zählen u. a. Histamine und die Zytokine IL-4, IL-5, IL-13 und IL-31. Diese verursachen eine Vasodilatation inklusive einer erhöhten vaskulären Permeabilität der Gefäße in der Haut und verstärken die Plasmaextravasation [31, 49, 75, 111, 144]. Im Falle der CSU werden diese Vorgänge durch einen unbekannten Reiz eingeleitet. Insbesondere IL-4 und IL-13 spielen sowohl bei der Typ-I- als auch bei der Typ-IIb-Autoimmunität eine wichtige Rolle, da IL-4 und IL-13 die IgE- und IgG-Produktion anregen, die u. a. zur Aktivierung von Mastzellen und Basophilen führen können [27, 47, 51, 54, 74]. IL-4 und IL-13 aktivieren die naive B-Zelle und regen einen Isotypenwechsel zu IgE oder IgG an, je nach Zytokin-zusammensetzung im umliegenden Milieu [47, 54]. Darüber hinaus kann IL-4 zudem die

Expression des FcεRI hochregulieren [51, 74]. Durch die Expression des FcεRI können sich wiederum vermehrt IgG-Autoantikörper gegen den IgE-Rezeptor richten und, wie beschrieben, ebenso zur Aktivierung von Mastzellen und Basophilen führen [2, 18, 69, 99].

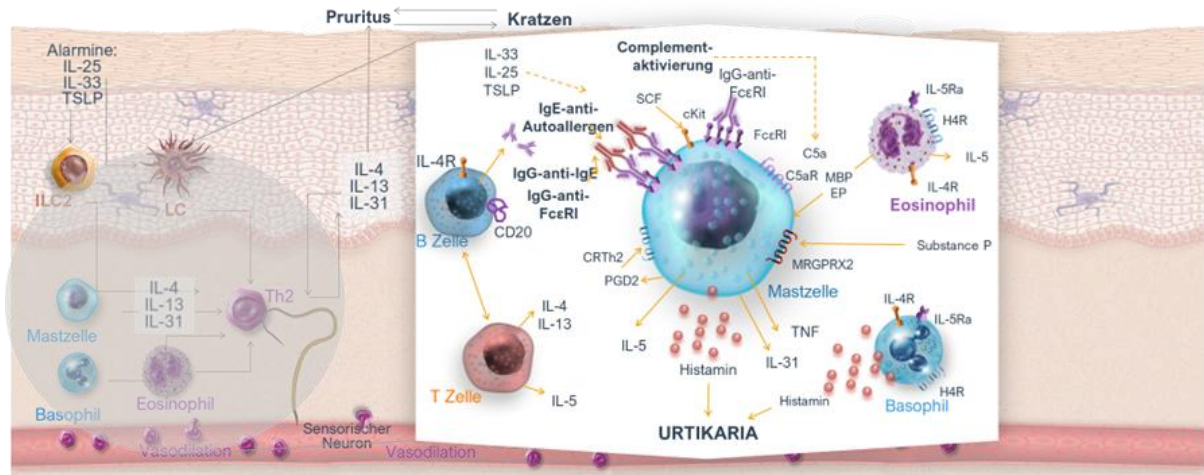


Abbildung 3-2: Molekulare Pathomechanismen der CSU

C5a: Complement 5a; C5aR: Complement 5a Receptor; CD20: Cluster of Differentiation 20; cKIT: Receptor Tyrosine Kinase; CRTh2: Chemoattractant Receptor-homologous Molecule expressed on T Helper Type 2 Cells; CSU: Chronische spontane Urtikaria; EP: Eosinophil Peroxidase; FcεRI: High-affinity Receptor for Immunoglobulin E; H4R: Histamine H4 Receptor; IgG: Immunoglobulin G; IgE: Immunoglobulin E; IL: Interleukin; IL-4R: Interleukin-4-Rezeptor; LC: Lymphoid Cell; MBP: Major Basic Protein; MRGPRX2: Mas-related G Protein-coupled Receptor X2; PGD2: Prostaglandin D2; SCF: Stem Cell Factor; Th2: Typ-2-T-Helferzelle; TNF: Tumor Nekrose Faktor; TSLP: Thymic Stromal Lymphopoietin
Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi, modifiziert nach [73]

Durch die beschriebene Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren werden Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen), die an der Typ-2-Inflammation beteiligt sind, an den Ort der Mastzell-Degranulation rekrutiert [65]. Die Typ-2-Inflammation ist eine spezialisierte Immunantwort, die sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem miteinbezieht [47]. Sie trägt zu vielen Komponenten der CSU-Pathogenese bei, einschließlich der Mastzell-Aktivierung und -Degranulation, dem Transport von Immunzellen in die Haut sowie der Sensibilisierung neuronaler Zellen [28, 47].

Die Schlüsselmediatoren der Typ-2-Inflammation sind u. a. die Typ-2-Zytokine IL-4 und IL-13 [109, 139]. Bei diesen handelt es sich um nahverwandte Zytokine, die insgesamt von einer Vielzahl an Zellen sezerniert werden [47]. Diese Zytokine sowie ihre Rezeptorkomplexe, mit denen sie interagieren, sind wichtige Vermittler von Th2-Zell-bezogenen Immunreaktionen, die mit der Aktivierung von Eosinophilen, Basophilen und Mastzellen verbunden sind und an der Pathogenese verschiedener entzündlicher Hauterkrankungen beteiligt sind [106]. Mastzellen sowie Basophile und Eosinophile sind Teil des angeborenen Immunsystems. Sie können von IL-4 und IL-13 über den IL-4R α nicht nur aktiviert werden, sondern schütten diese auch selbst aus, sodass die Immunreaktion und Symptome weiter verstärkt werden [27, 62, 87]. Ein weiteres Typ-2-Zytokin, das eine wesentliche Rolle bei der CSU-Symptomatik spielt, ist IL-31. Dieses ruft durch Aktivierung sensorischer Neuronen Juckreiz hervor und scheint gleichzeitig

an der Aufrechterhaltung der Typ-2-Inflammation in betroffenen Hautarealen beteiligt zu sein [41].

Patienten mit CSU weisen sowohl eine erhöhte Konzentration von IL-4 im Serum als auch eine erhöhte Anzahl an IL-4-exprimierenden Zellen in der Haut auf, was ebenso auf einen Beitrag von IL-4 zur Pathogenese der CSU hindeutet [140, 142]. Weiterhin befinden sich die an der Typ-2-Inflammation beteiligten Zelltypen (Th2-Zellen, Basophile und Eosinophile) sowie, neben IL-4, die weiteren bereits genannten Typ-2-Zytokine (IL-13, IL-5 und IL-31) angesammelt in den Hautläsionen bzw. Quaddeln von Patienten mit CSU [50, 67, 77, 140].

Im Zusammenhang mit der CSU weisen 10–15 % der Patienten eine Basopenie und Eosinopenie im peripheren Blut auf, welche den Transport von Basophilen und Eosinophilen in die Haut widerspiegeln und mit verstärkter Krankheitsaktivität, dem Auftreten von Autoantikörpern und schlechtem Ansprechen auf eine Therapie mit H1-Antihistaminika und Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab) assoziiert sind [72, 88]. Eosinopenie wird bei der CSU als Folge der Typ-2-Inflammation angesehen und Eosinophil-gesteuerte Krankheiten werden derzeit Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, zugeordnet [44, 52]. Zirkulierendes IL-4 ist außerdem dafür verantwortlich, dass vermehrt neue Basophile gebildet werden [83]. Da Basophile neben der Histamin-Ausschüttung eine signifikante Quelle der Zytokine IL-4 und IL-13 sind sowie die Ausdifferenzierung von Th2-Zellen bewirken, tragen sie maßgeblich zu Vorgängen der Typ-2-Inflammation bei und stellen somit einen wichtigen Angriffspunkt der CSU-Symptomkontrolle dar [115, 118].

Zur vollständigen Symptombefreiheit der CSU sollten möglichst alle pathologischen Komponenten auf zellulärer Ebene reguliert sein. Die Signalweiterleitung durch IL-4 und IL-13 und die daraus beschriebene resultierende Verstärkung der allergischen Reaktion erfolgt über den IL-4R [27, 62, 87]. Dieser ist sowohl auf B-Zellen als auch Basophilen und Eosinophilen exprimiert (siehe Abbildung 3-2). Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von IL-4 und IL-13 hemmt, indem es den IL-4R α blockiert. Durch die Blockade der IL-4R an den Zelloberflächen von Eosinophilen, Basophilen und B-Zellen reguliert Dupilumab wesentliche Komponenten der Typ-2-Inflammation, die an der Pathogenese der CSU beteiligt sind [58].

Verlauf und Prognose

Die CSU zeigt einen variablen Krankheitsverlauf, mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 1–5 Jahren [91]. Dennoch leiden bis zu 55 % der Patienten auch mehr als 5 Jahre an der Erkrankung [13, 46, 84, 91, 124]. Etwa 33–50 % der Patienten mit CSU zeigen zwar innerhalb eines Jahres eine Remission [82, 84, 129], es besteht jedoch auch nach mehreren Monaten oder Jahren der vollständigen Remission die Möglichkeit eines erneuten Auftretens [144].

Eine Prognose des Krankheitsverlaufs ist schwierig [38, 144]. Es wurde beobachtet, dass folgende Faktoren auf eine lange Krankheitsdauer hindeuten und somit einen Einfluss auf die Prognose der CSU haben können [42, 144]: hohe Krankheitsschwere, hohes Alter, das Auftreten von Angioödemem sowie eine gleichzeitig bestehende CIndU. Des Weiteren liefern

positive Autoimmunmarker, wie Schilddrüsen-Antikörper, ein positives Ergebnis beim *Autologous Serum Skin Test* (ASST) und ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) zusätzliche Hinweise bezüglich des Krankheitsverlaufs der CSU [42, 71, 107, 129]. Ein systematischer Review aus 34 Studien legt nahe, dass aufgrund des Schweregrades der CSU, festgestellt durch die Bestimmung der Blutplasmakonzentrationen von Prothrombin Fragment 1 und 2, D-Dimer sowie CRP, die Dauer der Erkrankung prognostiziert werden kann [107]. Bei Patienten mit einer schweren CSU liegen diese Komponenten in erhöhter Konzentration vor und deuten eine längere Krankheitsdauer an [35, 37]. Die Krankheitsaktivität bzw. der Schweregrad der CSU wird darüber hinaus als alleiniger Prognosefaktor für eine H1-Antihistamin-Refraktärität angesehen [34].

Ungefähr 20 % der Patienten durchlaufen in ihrem Leben mehr als eine Episode mit CSU-Symptomen [34]. Bei Patienten, die von wiederholenden Rückfall-Remissionszyklen oder gleichzeitig von einem Angioödem betroffen sind, konnte eine längere mediane Erkrankungsdauer beobachtet werden. Auch der Anteil an Patienten, deren Symptome mindestens 10 Jahre anhielten, ist in dieser Patientengruppe höher [124]. Die Analyse von Stepaniuk et al. zeigt darüber hinaus den Trend, dass ein höheres Alter bei der CSU-Diagnose mit einem schnelleren Nachlassen der Symptome (innerhalb von 2 Jahren) verbunden sein kann, während bei Patienten, bei denen die CSU in einem jüngeren Alter diagnostiziert wurde, ein längerer Krankheitsverlauf (10 Jahre oder länger) beobachtet werden kann [124].

Diagnose und Einteilung nach Schweregraden

Diagnostische Abklärung der CSU

Obwohl es sich bei der CSU in der Regel um keinen lebensbedrohlichen Zustand handelt, sind die Einschränkungen für Patienten erheblich, die sich auch im Rahmen der Diagnostik widerspiegeln. Im dermatologischen Versorgungsalltag sind die Anamnese und Diagnostik der Urtikaria mit einem hohen Zeitaufwand verbunden. Insbesondere bei Patienten mit CSU ist die Durchführung einer sorgfältigen Anamnese essenziell, da die Hautveränderungen in Form von Quaddeln und/oder Angioödemem beim Erstbesuch in der dermatologischen Praxis unter Umständen nicht sichtbar sind [38, 144]. Zum empfohlenen diagnostischen Vorgehen bei Patienten mit CSU zählen neben der sorgfältigen Anamnese eine körperliche Untersuchung, die Durchführung der Routinediagnostik (Basistests) sowie die Beurteilung der Krankheitsaktivität, -auswirkungen und -kontrolle [144].

Die diagnostische Abklärung der CSU besteht insgesamt aus folgenden 7 Hauptzielen: **Confirm** (Bestätigung), **Cause** (Ursachen), **Cofactors** (Kofaktoren), **Comorbidities** (Komorbiditäten), **Consequences** (Konsequenzen), **Components** (Komponenten) und **Course** (Verlauf) [102, 144].

Confirm

Das erste Ziel der diagnostischen Abklärung der CSU umfasst die Bestätigung der Diagnose (Diagnosesicherung) und den Ausschluss von Differenzialdiagnosen. Dies beinhaltet eine Beurteilung der Krankheitsgeschichte des Patienten und die damit zusammenhängende

Einschätzung hinsichtlich der Differenzialdiagnosen der CSU, die anhand von Basistests, z. B. einem Differenzialblutbild erfolgen sollte [144].

Eine Dokumentation anhand von Fotografien betroffener Hautbereiche kann dem Arzt bei der Diagnosesicherung helfen, da das Auftreten sowohl von Quaddeln als auch Angioödem von kurzer Dauer sein kann und sie während der Untersuchung ggf. nicht sichtbar sind. Der Ausschluss anderer Krankheitsbilder ist dabei von grundlegender Bedeutung, da das Auftreten von Quaddeln und Angioödem (getrennt, gleichzeitig und/oder ausschließlich) und das Wiederauftreten dieser auch mit anderen Erkrankungen assoziiert werden kann (siehe Abbildung 3-3) [92, 102]. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit ungewöhnlichen Symptomen, wie z. B. Quaddeln, die länger als 24 Stunden anhalten, oder jene, die nicht auf standardisierte Behandlungen für CSU ansprechen, zu [102, 144].

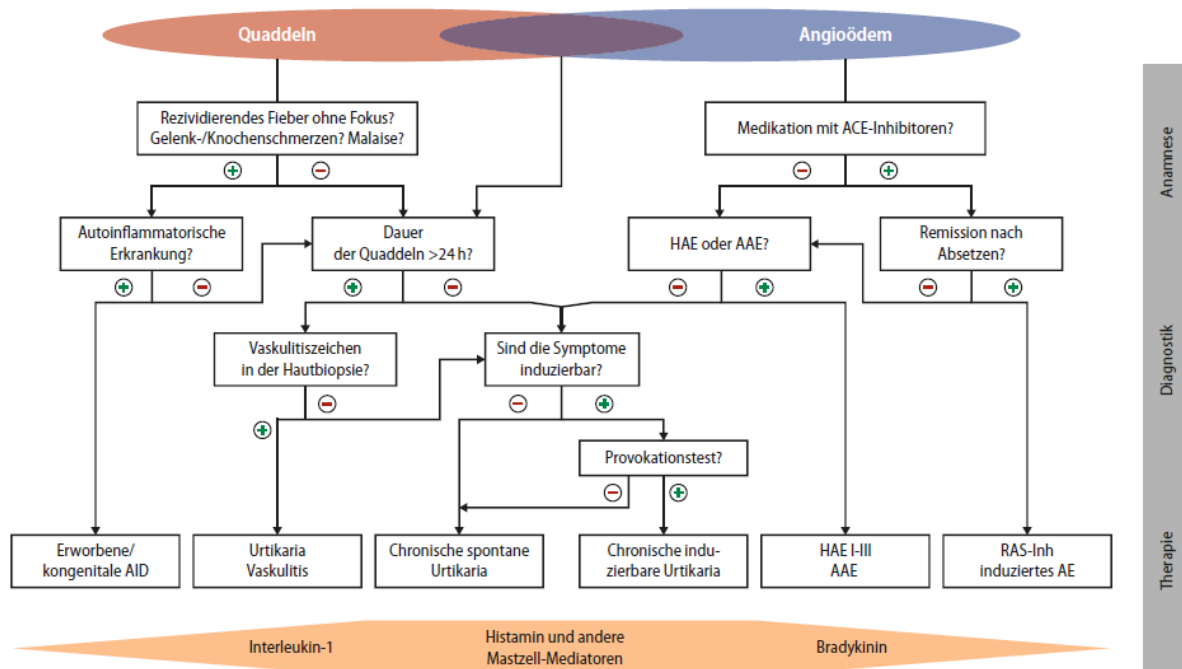


Abbildung 3-3: Diagnostischer Algorithmus für Patienten, bei denen das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödem > 6 Wochen anhält

AAE: Erworbenes Angioödem bei C1-Inhibitor-Defizienz; ACE: *Angiotensin-converting enzyme*; AE: Angioödem; AID: Autoinflammatorische Erkrankung; HAE: Hereditäres Angioödem; RAS-Inh: Renin-Angiotensin-System-Inhibitor

Quelle: [16, 144]

Cause

Ein weiterer Schritt im Rahmen der diagnostischen Abklärung ist die Suche nach den zugrunde liegenden Ursachen. Erste Hinweise können bereits die Anamnese und die körperliche Untersuchung geben [144].

Problematiken bei der Ergründung der Ursachen der CSU begrenzen sich auf limitierte Testoptionen und Fehlinformationen der behandelnden Ärzte. Patienten unterziehen sich daher oftmals wiederholt unnötigen Tests, begründet durch die falsche Annahme, dass die

vorliegende CU auf eine Nahrungsmittelallergie zurückzuführen ist. Dies führt nicht nur zu einer erhöhten Frustration bei den Patienten, sondern ebenso zu einem hohen Verbrauch medizinischer Mittel, meist ohne zusätzlichen Nutzen [53]. Oftmals besteht der Patientenwunsch nach einem aussagekräftigen Test mit definierter Ursache, die dann gezielt behandelt werden kann. Dies ist bei der Mehrheit der Fälle jedoch nicht realisierbar. Die Problematiken führen dazu, dass alle Patienten unabhängig von der Ursache ihrer CSU die gleiche Behandlung erhalten, welche limitiert in ihrer Anzahl an Therapieoptionen ist und stets dem gleichen Behandlungsalgorithmus folgt [92, 102].

Cofactors

Die Ermittlung weiterer relevanter Faktoren und Trigger, wie z. B. Medikamente, Nahrungsmittel, Stress und Infektionen, kann darüber Aufschluss geben, ob diese die Krankheitsaktivität der CSU modifizieren und die Symptome verstärken können. Ärzte und Patienten können somit ein besseres Verständnis über den Krankheitsverlauf der CSU gewinnen und in diesen eingreifen [144].

Comorbidities/Consequences

Die diagnostische Abklärung umfasst des Weiteren eine Überprüfung auf die häufigsten Komorbiditäten, wie CIndU, Autoimmunerkrankungen, Allergien sowie psychische Erkrankungen. Sofern im Rahmen der Anamnese, körperlichen Untersuchung oder aus den Basistests bereits Hinweise auf Komorbiditäten abgeleitet werden konnten, sollten schnellstmöglich weiterführende Untersuchungen, wie Provokationstests, weitere Labortests oder *Screenings* auf bestimmte Krankheiten anhand von Fragebögen durchgeführt werden [144].

Die am häufigsten auftretende Komorbidität stellt derzeit die CIndU mit 25–35 % der CSU-Fälle dar [15, 34, 81, 98]. Diese Patienten zeigen oft eine höhere Krankheitsaktivität, welche im Vergleich zu Patienten mit alleiniger CSU längere Behandlungszeiträume und höhere H1-Antistamin-Dosen benötigen [34]. Bei H1-Antihistamin-refraktären CSU-Patienten zeigt sich oft eine hohe Inzidenz bei begleitender CIndU [94], die auch als allgemeiner Faktor für eine schlechtere Prognose in Bezug auf die Krankheitsdauer gilt [34].

Patienten mit CSU weisen ein erhöhtes Risiko für Autoimmunkrankheiten auf. In einem systematischen Review zählt Hashimoto-Thyreoiditis mit $\geq 5\%$ zu den häufigsten autoimmunen Komorbiditäten der CSU [70]. Weitere Komorbiditäten umfassen Krankheiten wie Rhinokonjunktivitis, Asthma und atopische Dermatitis mit einem Auftreten von 7–59 % der CSU-Fälle [9, 26, 53, 86, 104, 116, 141]. Darüber hinaus weisen 5–60 % der Patienten mit CSU psychiatrische Komorbiditäten auf, wobei eine Meta-Analyse Schlafstörungen, Angstzustände und Stimmungsschwankungen als jene mit den größten Prävalenzen beschreibt [80].

Wie zu Beginn des Abschnitts 3.2.1 bereits beschrieben wurde, ist die CSU mit einer hohen Krankheitslast verbunden. Psychiatrische Krankheitszustände werden nicht nur als Komorbidität der CSU angesehen, sondern gelten auch als Konsequenz dieser [144]. Insbesondere Depressionen und Angstzustände spielen hierbei eine wichtige Rolle, da diese zu

einer verminderten Lebensqualität der Patienten beisteuern, welche durch den *Quality of Life* (QoL)-Index festgestellt werden kann [40, 122]. Generell ist die CSU mit einem erhöhten Risiko verbunden, eine psychiatrische Krankheit zu entwickeln [29, 85]. Es konnte gezeigt werden, dass jedes zusätzliche Jahr, in dem ein Patient an CSU leidet, das Risiko steigert, eine Depression oder Angstzustände zu entwickeln [102].

Components/Course

Die Bewertung von möglichen Prädiktoren oder Biomarkern für den Krankheitsverlauf sowie für das Ansprechen auf die Behandlung kann Ärzten dabei helfen, Komponenten wie Krankheitsaktivität, -schwere oder -dauer der CSU besser voraussagen zu können. Hierbei können erhöhte Level von IgG-Anti-TPO auf einen längeren Krankheitsverlauf hinweisen [25, 107]. Ein erhöhtes Prothrombin Fragment 1 und 2 [5, 6, 126], D-dimer [7], CRP [71], durchschnittliches Blutplättchenvolumen [24, 89] und IL-6 [66] deuten dagegen auf eine höhere Krankheitsaktivität hin. Weiterhin gibt es Parameter, die mit einem schlechten Behandlungsansprechen auf H1-Antihistaminika verbunden sind, wie eine begleitende CIndU, eine vorausgegangene Behandlung mit Corticosteroiden, erhöhte Level an CRP oder D-Dimer, eine hohe Krankheitsaktivität und niedrige Blutwerte für Basophile und Eosinophile [8, 34, 71, 72]. Parameter, die im Zusammenhang mit einem schlechten Ansprechen auf Omalizumab stehen, sind niedrige IgE-Werte, ein positiver *Basophil Histamine Release Assay* (BHRA)-Test oder ein niedriger Basophil FcεRI Expressionswert [33, 36, 48, 63]. Im Gegensatz dazu geht ein hoher Gesamt-IgE-Spiegel mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf Omalizumab einher, dieser wird jedoch gleichzeitig mit einem schnellen Rückfall nach Absetzen der Omalizumab-Behandlung sowie einem verringerten Ansprechen auf Ciclosporin verbunden. Mit Blick auf den IgE-Spiegel ist zu betonen, dass dieser kein Prädiktor für das Ansprechen auf Dupilumab ist, da Dupilumab gemäß einer aktuellen Analyse von Maurer et al. unabhängig vom Gesamt-IgE-Spiegel bei *Baseline* wirksam ist [100].

Zur Beurteilung der Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der CSU gelten darüber hinaus folgende, auch für Studien validierte, Fragebögen und Tests im Zuge der diagnostischen Abklärung als fester Bestandteil: Urtikaria-Aktivitäts-Score (*Urticaria Activity Score*, UAS) und der daraus berechnete UAS7 [68], Angioödem-Aktivitäts-Score (*Angioedema Activity Score*, AAS) [132], CU-Fragebogen zur Lebensqualität (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*, CU-Q2oL [10], der für die CSU entwickelt wurde), Angioödem-Fragebogen zur Lebensqualität (*Angioedema Quality of Life Questionnaire*, AE-QoL) [135], Urtikaria-Kontroll-Test (*Urticaria Control Test*, UCT) [134] und Angioödem-Kontroll-Test (*Angioedema Control Test*, AECT) [136].

Krankheitsaktivität und Schweregrade der CSU

UAS/UAS7

Zur Einschätzung der Schwere der Symptome und der Krankheitsaktivität soll laut S3-Leitlinie bei Patienten mit CSU, die Quaddeln entwickeln, der UAS bzw. der daraus berechnete UAS7 verwendet werden [144]. Der UAS7 ist ein einheitliches und validiertes *Scoring*-System, das auf der von den Patienten selbst berichteten und dokumentierten Schwere von Quaddeln (*Hive*

Severity Score, HSS) und Juckreiz (*Itch Severity Score*, ISS) basiert [60, 103]. Für jeden Tag über eine Woche wird die Summe der Punkte (jeweils 0–3 Punkte für Quaddeln und Juckreiz) summiert, so dass sich ein Höchstwert von 6 Punkten pro Tag bzw. 42 Punkten insgesamt für 7 aufeinanderfolgende Tage ergibt. Die Anzahl der Quaddeln und die Intensität des Juckreizes korrelieren mit einer reduzierten Lebensqualität und können somit den Schweregrad der Erkrankung anzeigen [125]. Eine hohe Punktzahl steht für eine stärkere Ausprägung der Symptome und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Ein UAS7-Wert ≤ 6 zeigt eine gut kontrollierte Erkrankung, ein UAS7-Wert ≥ 16 hingegen bedeutet, dass eine mittelschwere bis schwere Erkrankung vorliegt (siehe Abbildung 3-4) [68, 119, 125].

Die Erhebung des UAS7 ist ein wichtiges Instrument für die Indikationsstellung und Beurteilung des Therapieverlaufs unter Praxisbedingungen.

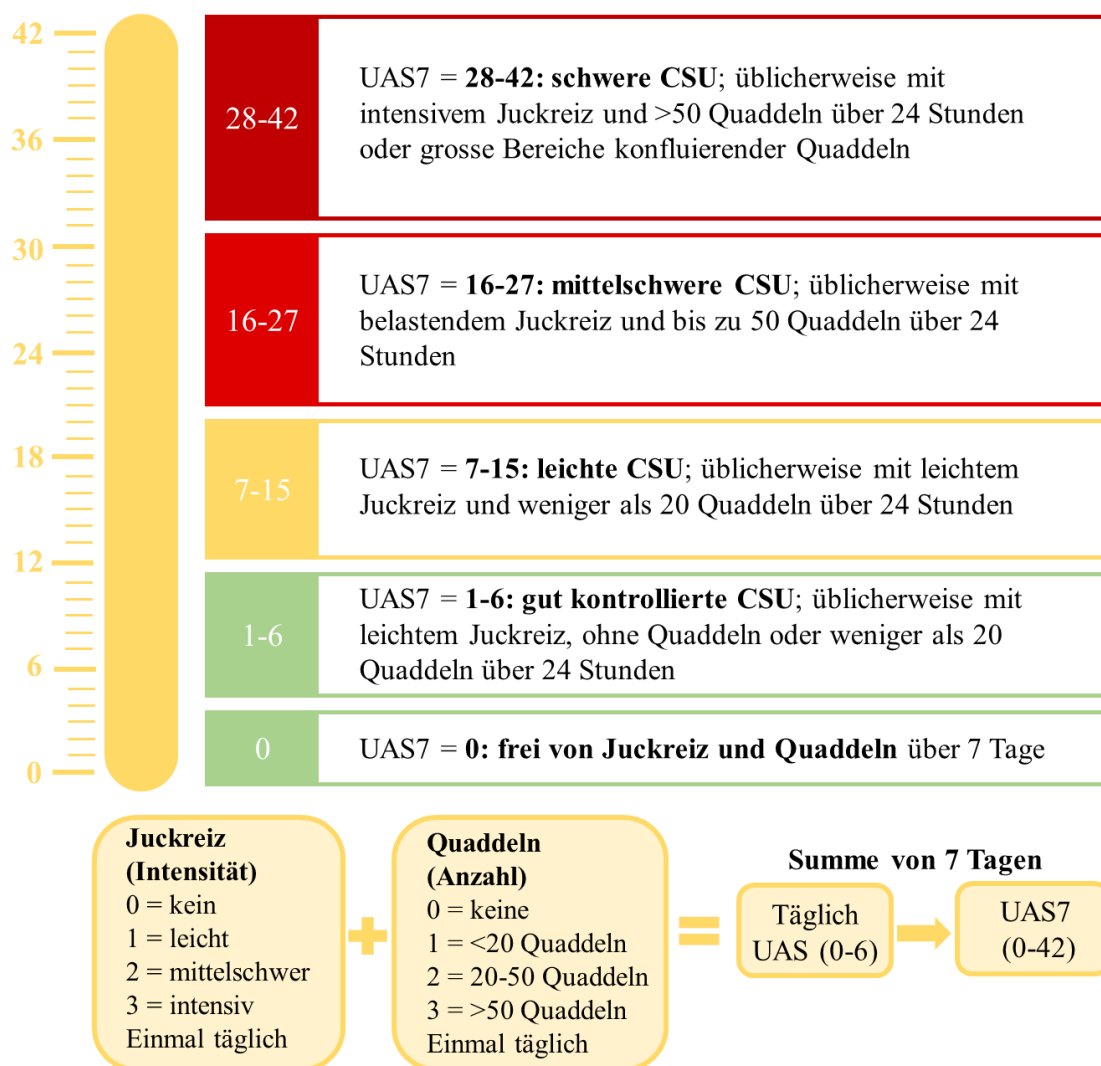


Abbildung 3-4: Einteilung des UAS7 zur Bewertung des Schweregrads der Urtikaria

CSU: Chronische spontane Urtikaria; UAS/UAS7: Urtikaria-Aktivitäts-Score

Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi, modifiziert nach [68, 119, 125]

AAS/AAS7

Treten bei Patienten mit CSU auch oder ausschließlich Angioödeme auf, wird von der deutschen und den internationalen Leitlinien für Urtikaria der AAS als Standardmaß für die Bewertung der Krankheitsaktivität empfohlen [144–146]. Der Fragebogen bezieht sich auf eine tägliche Patientendokumentation, durch die die Aktivität und Dauer des Angioödems erfasst und damit auswertbar wird.

Der AAS ist ein validierter Fragebogen, dessen Gesamt-Score mit der Krankheitsaktivität und Beeinträchtigung der Lebensqualität korreliert, was seine konvergente Validität beweist [132]. Darüber hinaus sind die Validität für bekannte Gruppen und die Test-Retest-Zuverlässigkeit des AAS gegeben, weshalb der AAS ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Bestimmung der Krankheitsaktivität von Angioödem darstellt [132]. Bei Vorliegen eines Angioödems wird anhand von 5 Fragen dokumentiert, (i) in welchem Zeitraum die Schwellung bestand und (ii) wie stark die dadurch bedingten körperlichen Beschwerden waren, (iii) wie stark dies mit Einschränkungen für die alltäglichen Tätigkeiten verbunden war, (iv) in welcher Intensität die Schwellung kosmetische Beeinträchtigungen verursachte und (v) wie die Schwere der Schwellung insgesamt bewertet wurde. Für jede Frage kann ein Wert von 0–3 Punkten vergeben werden, sodass sich ein Tagessummenwert zwischen 0 und 15 Punkten ergibt. Die Tageswerte von 7 aufeinanderfolgenden Tagen können zu einem Gesamtwert (AAS7) addiert werden, der zwischen 0 und 105 Punkten liegt [144]. Dabei bedeutet ein höherer Wert eine höhere oder stärker ausgeprägte Symptomatik.

Bei CSU-Patienten mit gleichzeitigem Auftreten von Quaddeln und Angioödem sollten der UAS7 und AAS in Kombination verwendet werden [144].

Krankheitskontrolle der CSU

UCT

Zur Beurteilung der Krankheitskontrolle wird gemäß S3-Leitlinie der UCT, ein patientenberichteter Fragebogen, als etabliertes Instrument empfohlen [144]. Der UCT ist ein valides und zuverlässiges Instrument zur Bewertung der Krankheitskontrolle bei Patienten mit CSU [21, 105, 134]. Der UCT beschreibt die Krankheitssituation der befragten Patienten in Form eines Scores, der von minimal 0 bis maximal 16 reicht. Die Antwortmöglichkeiten entsprechen einem Punktwert, der von 0–4 reicht. Liegt die Gesamtsumme der Einzelpunktwerte aller 4 Fragen < 12, liegt eine schlecht kontrollierte Erkrankung vor. Bei einem UCT ≥ 12 ist die Krankheit dagegen gut kontrolliert [134].

AECT

Der AECT gibt Auskunft darüber, ob die Krankheit aktuell gut kontrolliert ist oder eine Therapieanpassung erwogen werden sollte und bezieht sich auf Patienten mit CSU, die nur von Angioödem betroffen sind. Das Urtikaria Netzwerk UNEV (*urticaria network e.V.*) stellt den AECT Online zum Ausfüllen zur Verfügung. Auch er umfasst Antworten, die in einen Score übersetzt werden, mit einer Spanne zwischen 0 und maximal 16 erreichbaren Punkten. Ähnlich wie beim UCT zeigt ein hoher Wert eine gute Kontrolle über die Krankheit an, wohingegen ein niedriger Wert angibt, dass die Krankheit schlecht kontrolliert ist [136].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben [112, 113].

Art und Größe der Zielpopulation werden in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Krankheitslast

Die in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen charakteristischen Symptome der CSU beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten erheblich. Der Juckreiz führt dazu, dass viele Betroffene nachts schlecht schlafen, was tagsüber die Konzentrationsfähigkeit mindert. Darunter leidet die Leistungsfähigkeit bei der Arbeit oder in der Schule. Das Auftreten von Schwellungen, insbesondere im Gesicht, aber auch an den Händen und Füßen, kann Schmerzen und Funktionseinschränkungen zur Folge haben und beeinflusst darüber hinaus das psychosoziale Empfinden negativ. Psychische Störungen wie Depressionen, sexuelle Dysfunktion und die Beeinträchtigung des emotionalen Wohlbefindens sind häufig die Folge. Speziell Angioödeme, die im Gesicht, in der Mundhöhle und im Rachenraum auftreten, gehen häufig mit der Angst vor dem Ersticken einher und nehmen Einfluss auf den Tagesablauf, haben aber auch psychische Belastungen wie Angstzustände zur Folge [53]. Insgesamt erschwert die Unvorhersehbarkeit des Auftretens von Symptomen die Planung täglicher Aktivitäten, sodass viele Patienten das Gefühl eines Kontrollverlustes erleben. Der Leidensdruck der Patienten mit CSU spiegelt sich auch in der erhöhten Mortalität wider, die gemäß einer aktuellen *Real-World* Kohortenstudie von Kolkhir et al. höchstwahrscheinlich auf Komorbiditäten und v. a. auf Suizid zurückzuführen ist [79].

Die Ergebnisse einer internationalen Beobachtungsstudie zur Untersuchung der Auswirkungen einer unzureichend kontrollierten CSU zeigen, dass körperliche Symptome bzw. Beschwerden sowie eine Beeinträchtigung des emotionalen Wohlbefindens, der täglichen Aktivitäten, des Schlafes und der Arbeitsleistung diejenigen Aspekte sind, die in Bezug auf eine reduzierte Lebensqualität am stärksten betroffenen sind. Auch Beeinträchtigungen des Aussehens hatten

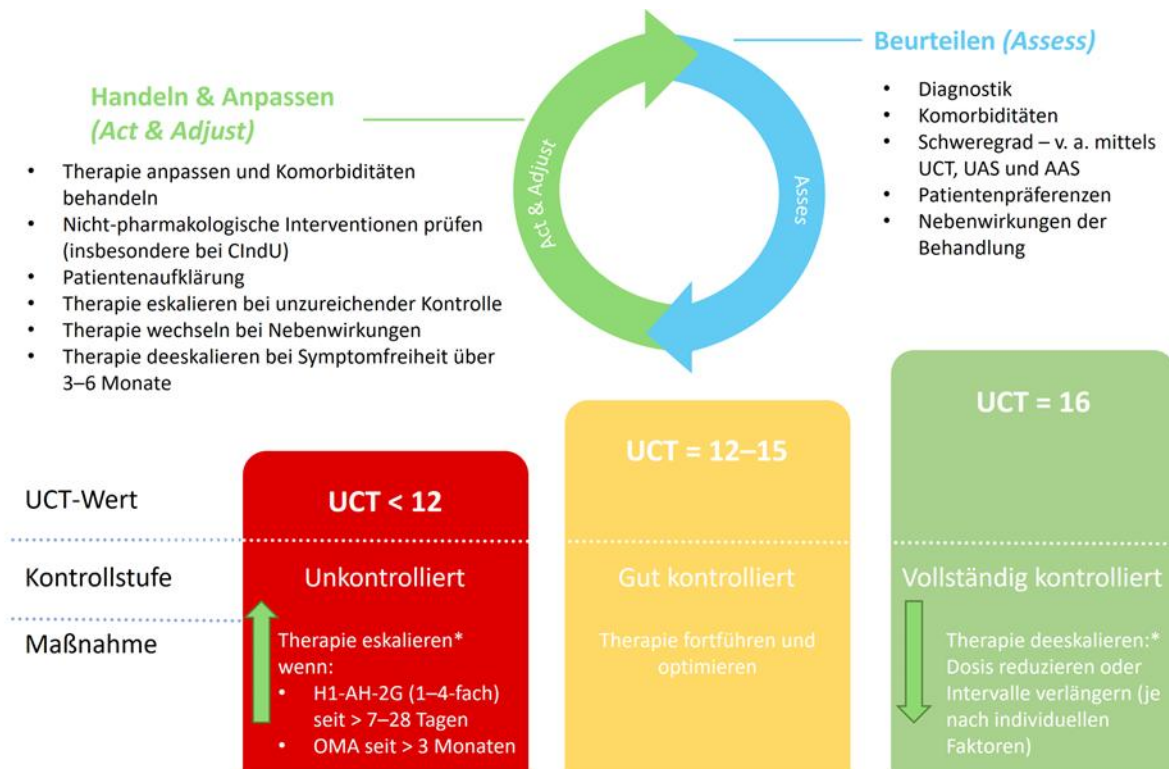
einen negativen Effekt auf die Lebensqualität. Zudem gaben mehr als 20 % der berufstätigen Patienten an, innerhalb eines Erhebungszeitraums von 7 Tagen CSU-bedingt der Arbeit fern geblieben zu sein, wobei knapp zwei Drittel (62,5 %) dieser Patienten für bis zu 1 Tag gefehlt haben und mehr als ein Drittel (37,5 %) der Arbeit für mehr als 1 Tag fernblieb. Die Krankheitsaktivität wirkte sich sowohl auf die Arbeitsleistung als auch die Lebensqualität insgesamt aus, wobei eine höhere Krankheitsaktivität und Symptomlast jeweils einen größeren negativen Einfluss hatte [95].

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Therapeutische Grundprinzipien

Aktuell ist die CSU nicht heilbar. Die in der S3-Leitlinie empfohlene Therapie konzentriert sich daher v. a. auf die Linderung der Urtikaria-Symptome und hat die dauerhafte, vollständige Symptommfreiheit und Verbesserung bzw. Normalisierung der Lebensqualität zum Ziel. Die Behandlung sollte demnach mindestens so lange erfolgen, bis eine Remission eintritt [144–146].

Der Behandlungsansatz sollte grundsätzlich die Identifizierung und, sofern möglich, Eliminierung der zugrunde liegenden Ursachen und/oder auslösenden Faktoren (trifft primär auf die CIndU zu) umfassen. Bei der CSU geht es, wie bereits im Rahmen der diagnostischen Abklärung beschrieben, auch um die Behandlung potenziell relevanter Infekte und/oder Entzündungen oder die Berücksichtigung von Intoleranzen gegenüber Nahrungsmitteln und Medikamenten sowie die Abklärung von psychischem Stress. Der Behandlungsansatz umfasst darüber hinaus die symptomatische Behandlung, die während der Suche nach den Ursachen stattfindet. Die Behandlung der Symptome zielt insbesondere darauf ab, die Freisetzung von Mastzellmediatoren oder deren Effekte zu unterbinden und damit die subjektiven Beschwerden zu mildern oder zu unterdrücken [1, 90, 144–146]. Die Behandlung der CU sollte darüber hinaus dem Grundsatz „so viel wie nötig und so wenig wie möglich“ folgen. Da die Krankheitsaktivität und somit die subjektiven Beschwerden variieren können, sollte je nach individuellem Krankheitsverlauf eine Hoch- oder Herunterstufung, gemäß dem Prinzip „*assess, act and adjust, and reassess*“ des Behandlungsalgorithmus erfolgen (siehe Abbildung 3-5).



*Bei CIndU basieren individuelle Entscheidungen auf der geschätzten Trigger-Exposition (z. B. bei Kälteurtikaria im Winter).

Abbildung 3-5: Therapieentscheidungen und -anpassungen bei der CU

AAS: Angioödem-Aktivitäts-Score; CIndU: Chronische induzierbare Urtikaria; H1-AH-2G: H1-Antihistaminikum der 2. Generation; OMA: Omalizumab; UAS: Urtikaria-Aktivitäts-Score; UCT: Urtikaria-Kontroll-Test

Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi, modifiziert nach [144–146]

Symptomatische medikamentöse Therapieoptionen

Zur Beschreibung der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten werden die wesentlichen Elemente der internationalen Leitlinie der EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI in der Version 2021, der darauf aufbauenden Aktualisierung von Februar 2026 [145, 146] und der deutschen S3-Leitlinie [144] zusammengefasst. Generell sind die Empfehlungen der deutschen Leitlinie an die Empfehlungen der internationalen Leitlinie aus dem Jahr 2021 adaptiert und damit weitgehend kongruent. Relevante Neuerungen aus der Aktualisierung 2026 werden im Folgenden separat dargestellt.

Das übergreifende Ziel der Behandlung ist, die Krankheit so lange zu behandeln, bis sie komplett abgeklungen ist, d. h. eine vollständige Symptommfreiheit und Normalisierung der Lebensqualität erreicht wurde. Um dies zu erreichen, soll die pharmakologische Behandlung kontinuierlich erfolgen, bis sie nicht mehr benötigt wird [144]. Bisherige Behandlungsstrategien mittels Antikörper haben gezeigt, dass bei den meisten Patienten eine kontinuierliche Behandlung erforderlich ist, um eine dauerhafte Symptommfreiheit zu erreichen [43]. In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung empfiehlt die S3-Leitlinie ein stufenweises Vorgehen.

Als Therapie der 1. Wahl wird evidenz- und konsensbasiert die kontinuierliche Einnahme von H1-Antihistaminika der 2. Generation empfohlen [30, 78, 144–146]. In Fällen mit hoher Krankheitsschwere (UAS7-Score) sind H1-Antihistaminika jedoch oft nicht effektiv [138, 145, 146]. Bei bis zu ca. 61 % der CSU-Fälle ist kein Ansprechen auf die Therapie mit H1-Antihistaminika der 2. Generation in der 1-fachen Standarddosierung zu beobachten [56, 91, 133]. H1-Antihistaminika der 1. Generation sind aufgrund ihrer ausgeprägten anticholinergen und sedierenden Wirkung sowie den bekannten Wechsel- und Nebenwirkungen grundsätzlich nicht mehr einzusetzen [30, 144–146].

Bei Patienten, die auf ein standarddosiertes H1-Antihistaminikum der 2. Generation nicht ausreichend ansprechen, wird, bevor andere Behandlungen in Betracht kommen, der Einsatz eines höher als standardmäßig dosierten H1-Antihistaminikums der 2. Generation empfohlen. Dabei unterstützen Studienergebnisse eine Steigerung der Dosis auf das bis zu 4-fache der für die Urtikaria zugelassenen Dosis verschiedener H1-Antihistaminika [144–146]. Die Dosissteigerung wird aufgrund des Nutzens für CSU-Patienten seit 2 Jahrzehnten in der Leitlinie empfohlen, da bisher keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet wurden, die gegen eine langfristige Einnahme sprechen [144]. Eine Erhöhung der Dosis geschieht jedoch ausschließlich im Rahmen einer *Off-Label*-Anwendung. Patienten müssen dementsprechend über eventuelle Risiken informiert werden. Des Weiteren kann keine Empfehlung erfolgen, welches H1-Antihistaminikum hierfür genau verwendet werden soll, da bislang keine gut konzipierten klinischen Studien vorliegen, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Präparate im Rahmen der Urtikaria miteinander vergleichen [144–146].

Bei einer unzureichenden Wirkung unter der erhöhten Dosis der H1-Antihistaminika der 2. Generation wird die zusätzliche Gabe des monoklonalen Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab empfohlen. Omalizumab war bislang die einzige zugelassene (Zusatz-)therapie für Patienten mit CSU, die unzureichend auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika ansprechen. Aus den pivotalen Studien zu Omalizumab ASTERIA I/II und GLACIAL geht hervor, dass im Mittel 36,85 % der CSU-Patienten vollständig auf eine Behandlung mit der für die CSU zugelassenen Omalizumab-Dosierung von 300 mg ansprechen, definiert als Erreichen eines UAS7 = 0 [22]. Im Umkehrschluss zeigen somit bis zu 63,15 % der Patienten keine vollständige Krankheitskontrolle durch eine Omalizumab-Behandlung. Bei Betrachtung des $\text{UAS7} \leq 6$ zeigt sich, dass im Mittel 55,60 % der Patienten durch die Behandlung mit der zugelassenen Omalizumab-Dosierung von 300 mg eine gut kontrollierte Erkrankung erreicht haben [22]. Somit konnten im Umkehrschluss 44,40 % keine gut kontrollierte Erkrankung erreichen, d. h. es treten weiterhin Quaddeln und Juckreiz auf, die klinisch anhand eines $\text{UAS7} > 6$ dokumentiert werden [22]. Ergebnisse aus einer Meta-Analyse von *Real-World-Evidence* (RWE) Studien zeigen hingegen etwas höhere Ansprechraten. Demzufolge sprechen im Durchschnitt etwa ein Drittel bis ein Viertel der Patienten mit CSU, die trotz einer H1-Antihistamin-Behandlung Symptome zeigen, nur teilweise oder gar nicht auf Omalizumab an [127].

Für Patienten mit CU, die keinen ausreichenden Nutzen aus der Behandlung mit Omalizumab in der zugelassenen Dosis von 300 mg alle 4 Wochen ziehen, soll eine Überweisung in

spezialisierte Zentren erwogen werden, in denen unter Aufsicht eines Spezialisten die Behandlung mit Omalizumab in höheren Dosen und/oder kürzeren Intervallen erfolgen könne. Studien unterstützen den Einsatz von Omalizumab mit einer Dosierung von bis zu 600 mg und Intervallen von 2 Wochen bei Patienten, die nicht ausreichend auf die Standarddosis Omalizumab ansprechen. Allerdings stellt die Dosiserhöhung und Intervallverkürzung eine *Off-Label*-Anwendung dar, die an die Patienten kommuniziert werden muss [144]. Für eine etwaige Kostendeckung durch die GKV ist somit ein Antrag und eine Genehmigung erforderlich [144].

In der aktualisierten internationalen Leitlinie aus dem Jahr 2026 werden alternativ zu Omalizumab bereits Dupilumab und Remibrutinib als Therapieoptionen genannt. Für beide Wirkstoffe wird dabei eine bedingte Empfehlung („*Conditional Recommendation*“) ausgesprochen [146]. Die Einordnung in eine bedingte Empfehlung erfolgte dabei vor dem Hintergrund, dass zum Zeitpunkt der Leitlinienaktualisierung für die CSU noch eine begrenztere Datenlage und in einigen Ländern noch keine Zulassungen für die Wirkstoffe Dupilumab und Remibrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

Remibrutinib ist derzeit noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar und hat daher für die Behandlung von Patienten mit CSU aktuell keine Relevanz. Dupilumab kann gemäß internationaler Leitlinie von 2026 als Therapieoption bei unzureichender Kontrolle unter vorausgehenden Stufen eingesetzt werden und kann insbesondere bei relevanten Komorbiditäten (z. B. Asthma, atopische Dermatitis) zusätzliche klinische Aspekte adressieren. Zudem wird die Wirksamkeit von Dupilumab in der internationalen Leitlinie von 2026 unabhängig von niedrigen Ausgangs-IgE-Spiegeln beschrieben [146].

Bei Patienten mit CU, die auf hochdosierte H1-Antihistaminika in Kombination mit Omalizumab, Dupilumab oder Remibrutinib nicht ansprechen, kann der Einsatz von Ciclosporin A zusätzlich zur H1-Antihistamin-Therapie erwogen werden. Die Behandlung sollte gemäß der Leitlinienempfehlung aber in spezialisierten Zentren erfolgen. Insgesamt kann Ciclosporin A aufgrund einer höheren Inzidenz von unerwünschten Wirkungen nicht als Standardbehandlung empfohlen werden. Bei Patienten mit Hypertonie oder Niereninsuffizienz sollte Ciclosporin A zudem nicht bzw. nur nach gründlicher Risikoabwägung angewendet werden [144]. Die Evidenzqualität für den Einsatz bzw. die Wirksamkeit von Ciclosporin A kann darüber hinaus als gering eingeschätzt werden, da dessen Erwähnung in der Leitlinie lediglich auf den Ergebnissen von 2 randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) [55, 130] sowie einer offenen Studie beruht [128]. Darüber hinaus zeigen Studienergebnisse, dass Ciclosporin A im Versorgungsalltag nicht regelhaft angewendet wird. Gemäß der Auswertung der globalen, prospektiven AWARE-Studie zur Anwendung von Ciclosporin A in europäischen Ländern, liegt der Anteil von Ciclosporin A an der Drittlinienbehandlung bei weniger als 5 % [97]. Basierend auf einer 2022 publizierten Sekundärdatenanalyse wird Ciclosporin A in Deutschland sogar in weniger als 1 % der Fälle verschrieben [137].

Obwohl Corticosteroide nicht explizit für die Behandlung der CU zugelassen sind, kann bei einer akuten Exazerbation der CU eine Kurzzeitbehandlung mit oralen Corticosteroiden (*Oral Corticosteroid*, OCS), d. h. eine Behandlung von maximal bis zu 10 Tagen, in Betracht gezogen

werden, um die Krankheitsaktivität zu reduzieren [144]. Von einem langfristigen Einsatz der OCS ist aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate abzuraten [16]. Zudem liegen keine gut konzipierten RCT vor, die den Einsatz von OCS bei Patienten mit CSU stützen [144]. Die Evidenzqualität für den Einsatz kann demnach als gering eingeschätzt werden.

Die Leitlinienkommission empfiehlt, Patienten mit CSU entsprechend dem beschriebenen Algorithmus zu behandeln [144]. Gemäß dem in der Aktualisierung der internationalen Leitlinie von 2026 dargestellten Therapiealgorithmus können bei weiterhin unzureichender Krankheitskontrolle nach einer Therapie mit Ciclosporin A weitere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden [146]. Die Nennung der weiteren, nicht im Behandlungsalgorithmus dargestellten, aber grundsätzlich in der deutschen und internationalen Leitlinie aufgeführten medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungsalternativen, basiert auf klinischen Studien mit einem niedrigen Evidenzgrad oder veröffentlichten Fallserien. Aufgrund des Mangels an Evidenz wird keine Empfehlung für oder gegen spezielle weitere Behandlungsoptionen als Standardtherapien gegeben [144–146].

Dupilumab adressiert den ungedeckten therapeutischen Bedarf von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer CSU

Für Patienten in der Zielpopulation von Dupilumab, d. h. Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben, stand bislang lediglich Omalizumab als zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Eine Behandlung mit Omalizumab stellt in der Versorgungsrealität jedoch nicht für jeden H1-Antihistamin-refraktären Patienten eine Option dar und eine Vielzahl spricht nicht oder unzureichend auf diese Therapie an. Gemäß RWE-Daten sprechen im Durchschnitt etwa ein Drittel bis ein Viertel der Patienten mit CSU, die trotz einer H1-Antihistamin-Behandlung Symptome zeigen, nur teilweise oder gar nicht auf Omalizumab an [127]. Aus den Zulassungsstudien von Omalizumab kann abgeleitet werden, dass im Mittel sogar bis zu 44,40–63,15 % keine gut oder vollständig kontrollierte Erkrankung erreichen [22]. Dieses unzureichende Ansprechen auf Omalizumab trifft in der Regel auf Patienten mit autoimmun-bedingter CSU, die bis zu 45 % der CSU-Patienten ausmachen, und solchen mit niedrigen Gesamt-IgE-Werten zu [18, 74]. Demzufolge ist für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Behandlung mit alternativem Wirkansatz erforderlich.

Patienten, bei denen eine CSU-Krankheitskontrolle mit H1-Antihistaminika nicht erreicht wird, stellen eine schwer zu behandelnde Gruppe dar, für die es nur wenige zugelassene Behandlungsmöglichkeiten gibt. Die CSU kann über einen längeren Zeitraum persistieren und bedarf daher einer therapeutischen Intervention, die langfristig angewendet werden kann und gleichzeitig wirksam und gut verträglich ist. Eine langfristige Kontrolle der Symptome kann nachhaltig zur Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten führen. Vor diesem Hintergrund ist es von Vorteil, über eine Auswahl von Therapieoptionen zu verfügen, um individuell auf unterschiedliche Krankheitsverläufe und das jeweilige Therapieansprechen reagieren zu können. Von besonderer Relevanz ist die Verfügbarkeit von Therapien mit

unterschiedlichen Wirkansätzen, sodass verschiedene Aspekte der CSU-Pathogenese adressiert werden können.

Mit Dupilumab ist nun erstmals eine systemische Therapieoption für Erwachsene und Jugendliche ab (12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU zugelassen worden, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben. Diese Therapie adressiert den hohen, bisher unzureichend gedeckten therapeutischen Bedarf dieser Population. Als Anti-IL-4R α -Antikörper hemmt Dupilumab spezifisch die Signalwege der Typ-2-Zytokine IL-4 und IL-13, die zur Pathogenese der CSU beitragen. Die Typ-2-Zytokine sowie ihre Rezeptorkomplexe sind wichtige Vermittler von Th2-Zell-bezogenen Immunreaktionen, die mit der Aktivierung von Eosinophilen, Basophilen und Mastzellen verbunden sind [106]. Zusammen mit IL-13 induziert IL-4 zudem einen Isotypen-Klassenwechsel der B-Zellen zur IgE-Klasse [32]. Zusätzlich verstärkt IL-4 in Synergie mit IgE die Expression des IgE-Rezeptors Fc ϵ RI auf Mastzellen. Dies erhöht deren Sensitivität für die IgE-vermittelte Aktivierung und führt zu einer verstärkten Freisetzung von Mediatoren, die wiederum die Th2-Zell-Immunantwort aufrechterhalten [101]. Durch die Blockade des IL-4R α reguliert Dupilumab den Prozess von Typ-2-Entzündungsreaktionen, die bei einer Reihe von immunologischen Erkrankungen, darunter auch die atopische Dermatitis und Asthma, eine zentrale Rolle spielen [58]. Demzufolge kann der Therapieansatz von Dupilumab weitere wesentliche an der CSU beteiligte pathologische Komponenten umfassend regulieren und somit positive Effekte, auch auf Entzündungszellen wie Eosinophile und Basophile, hervorrufen. Mit Dupilumab wird daher eine bedeutende Therapielücke geschlossen.

Auch die Daten aus den pivotalen RCT LIBERTY-CSU CUPID Studie A und C zeigen, dass Dupilumab den ungedeckten therapeutischen Bedarf von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer CSU adressiert (siehe Modul 4). Insgesamt geht die Behandlung mit Dupilumab mit einer signifikanten Reduktion der krankheitsspezifischen Symptomatik und einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung einher, bei einem bekannten und günstigen Sicherheitsprofil. So erweitert Dupilumab das therapeutische Spektrum für die Behandlung der CSU um einen neuen Wirkmechanismus – die duale Inhibition der Signalwege von IL-4 und IL-13. Für die Versorgung der Betroffenen steht damit eine Therapiealternative im Anwendungsgebiet zur Verfügung. Als neues für das Anwendungsgebiet zugelassenes Systemtherapeutikum ist Dupilumab eine wichtige und wirksame Therapieoption mit einem günstigen Sicherheitsprofil für die kontinuierliche Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben.

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.

Quellen zur Prävalenz und Inzidenz der CSU

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der CSU ist insgesamt limitiert. Bundesweite epidemiologische Kennzahlen für die CSU liegen nicht vor. Um geeignete Quellen zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der CSU zu identifizieren, wurde daher eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.6).

Im folgenden Abschnitt 3.2.3 werden zunächst die identifizierten Quellen beschrieben. Anhand der relevanten Publikationen werden anschließend Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren gemacht. Anschließend wird in Abschnitt 3.2.4 die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Dupilumab entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet anhand der recherchierten Prävalenz der CSU sowie weiterer recherchierter Quellen hergeleitet. Die Prognose zur Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den kommenden 5 Jahren wird ebenfalls für die CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, unter der Annahme einer konstanten Prävalenzrate, getroffen.

Prävalenz der CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen in Deutschland

Zur Prävalenz der CSU wurden 4 verschiedene populationsbasierte Studien identifiziert. Im Folgenden werden zunächst die Studien von Weller et al., Staubach et al., Balp et al. (2018) und Balp et al. (2025) betrachtet (siehe Tabelle 3-2). Ergänzend werden die Ergebnisse populationsbasierter Studien und einer Übersichtsarbeit zur Prävalenz der CU innerhalb Deutschlands und Europas dargestellt (siehe Tabelle 3-5). Für die Herleitung der Zielpopulation wird die Prävalenz der CSU in Deutschland von 0,35 % aus der Studie von Weller et al. herangezogen, da diese Datenquelle als die valide und verlässlichste angesehen wird und den deutschen Versorgungskontext bestmöglich abbildet.

Weller et al. 2022

Das primäre Ziel der nicht-interventionellen Querschnittsstudie von Weller et al. aus dem Jahr 2022 war die Untersuchung der diagnostizierten 1-Jahresprävalenz und Inzidenz der CU (CSU, CIndU, CSU + CIndU) in Deutschland [3, 137]. Die Studie basiert auf der Nutzung der anonymisierten Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) in Berlin. Die Datenbank beinhaltet Abrechnungs- und Sozialdaten von ungefähr 70 gesetzlichen Betriebskrankenkassen mit insgesamt ca. 7 Millionen Versicherten. Die nach Alter (erwachsene und pädiatrische Patienten) und Geschlecht stratifizierte Stichprobe umfasste zwischen dem 01. Januar 2015 und dem 30. September 2018 mehr als 3,5 Millionen Versicherte. Der finale Datensatz beinhaltet alle Patienten, die im Jahr 2017 mit einer anhand der *International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*,

German Modification (ICD-10-GM) gesicherten CU-Diagnose identifiziert wurden. Ein spezifischer ICD-10-GM Code für die akute Urtikaria existiert nicht. Als Indikator für eine CU wurde daher eine mindestens 6 Wochen anhaltende Diagnose der folgenden ICD-10-GM Codes herangezogen [137]:

- Diagnosegruppe CSU: L50.1 (Idiopathische Urtikaria), L50.8 (Sonstige Urtikaria: chronisch, rezidivierend, periodisch), L50.9 (Urtikaria, nicht näher bezeichnet), T78.3 (Angioneurotisches Ödem)
- Diagnosegruppe CIndU: L50.0 (Allergische Urtikaria), L50.2 (Urtikaria durch Kälte oder Wärme), L50.3 (*Urticaria factitia*: Urtikarieller Dermographismus), L50.4 (*Urticaria mechanica*), L50.5 (Cholinergische Urtikaria), L50.6 (Kontakturtikaria), L56.3 (*Urticaria solaris*)

Dabei wurde das für chronische Erkrankungen etablierte „*mindestens 2 Quartale*“ (M2Q)-Kriterium angewendet, welches eine gesicherte Diagnose in mindestens 2 unterschiedlichen Quartalen eines Jahres erfordert [59]. Demnach wurden Patienten als Patienten mit CU (CSU, CIndU, CSU + CIndU) eingestuft, wenn sie bereits eine primäre oder sekundäre Diagnose im Jahr 2017 erhielten oder in 2 verschiedenen Quartalen im Zeitraum vom 01. Januar 2017–30. September 2018 ambulant diagnostiziert wurden [137].

Zu den Limitationen der von Weller et al. durchgeführten Analyse zählt insbesondere die allgemeine Unsicherheit hinsichtlich der Codierung der CSU gemäß ICD-10-GM, da eindeutige Codes für die CSU und CIndU bislang nicht existieren. Die CSU und CIndU-Diagnosen der Patienten in der Analyse wurden daher aus bereits bestehenden Definitionen abgeleitet, was zu möglichen Fehlklassifikationen geführt haben kann. Mit Blick auf die Diagnosestellung kommt hinzu, dass die Erstdiagnosen häufig von Allgemeinärzten gestellt wurden, die ggf. nicht mit den Differenzialdiagnosen verschiedener dermatologischer Erkrankungen vertraut sind. Auch konnten in der Analyse keine Patienten erfasst werden, die sich selbstständig rezeptfreie H1-Antihistaminika (sog. *Over the Counter* (OTC)-Präparate) in der Apotheke besorgt und somit ggf. keinen Arzt aufgesucht haben. Diese Patienten sind in solchen Analysen somit unberücksichtigt und führen zu einer Unterschätzung der CSU-Prävalenz [137].

Trotz der beschriebenen Limitationen stellt die Publikation von Weller et al. eine aktuelle Analyse von Routinedaten der GKV und somit den derzeit am besten geeigneten Stand des deutschen Versorgungskontexts dar. Darüber hinaus handelt es sich bei der Verwendung der Abrechnungsdaten um eine grundsätzlich valide Datenquelle, die auch für die Auswertung gesicherter ärztlicher Diagnosen von hoher Relevanz ist.

Für die Altersgruppe der 12–17-Jährigen berichten Weller et al. eine CSU-Prävalenz von 0,23 %. Die Prävalenz der CSU bei Erwachsenen liegt bei 0,27–0,42 %. Schlussfolgernd geben die Autoren eine Gesamtprävalenz der CSU von 0,35 % aller Altersgruppen im Jahr 2017 an. Werden nur die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Altersgruppen, d. h. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, im Mittel betrachtet, lässt sich keine Änderung der Prävalenz ableiten (siehe Tabelle 3-2). Angaben zur Prävalenz der Patientengruppe mit

CSU + CIndU werden dabei nicht berücksichtigt. Dies ist auch auf die bereits adressierte Unsicherheit bei der ICD-10-GM Codierung zurückzuführen. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei den Patienten mit CSU + CIndU um Doppelzählungen handelt, da aus der Analyse von Weller et al. nicht deutlich wird, ob es sich bei dieser Patientengruppe um separate Fälle handelt oder sie jeweils zusätzlich in den Gruppen CSU und CIndU erfasst wurden.

Staubach et al. 2021

Das Ziel der retrospektiven Studie von Staubach et al. aus dem Jahr 2021 war u. a. die Ermittlung administrativer Prävalenzen der Urtikaria bei pädiatrischen Patienten in Deutschland, basierend auf epidemiologischen Daten. Für die Analyse der epidemiologischen Kennzahlen bei Kindern mit Urtikaria wurde auf Routinedaten der deutschlandweit tätigen Deutschen Angestellten Krankenkasse (DAK)-Gesundheit zurückgegriffen. Die zugrunde liegende Datenbasis umfasst rund 2,3 Millionen Versicherte. Versicherte, die in den Jahren 2010–2015 unter 18 Jahre und durchgängig versichert waren, wurden in die Analyse aufgenommen. Als prävalent erkrankt galten die Versicherten, die im Beobachtungsjahr 2010 mindestens eine gesicherte ambulante Urtikaria-Diagnose gemäß ICD-10-GM Code L50.0–L50.9 oder eine stationäre Diagnose als Neben- oder Hauptentlassungsdiagnose erhielten [123].

Die Studie von Staubach et al. weist einige Limitationen auf. So wurden z. B. insbesondere allgemeine Prävalenzdaten zur Urtikaria und nicht, wie z. B. bei Weller et al., ausschließlich zur CU untersucht, was gezielte Aussagen zur Prävalenz der CU und CSU erschwert. Weiterhin wurde im Rahmen der vorliegenden Studie nicht das in Deutschland etablierte M2Q-Kriterium zur Feststellung eines chronischen Krankheitsverlaufs angewendet, was im Vergleich zu den Angaben aus Weller et al. zu einer deutlich höheren Prävalenz führen kann. Wie auch bereits bei Weller et al. angemerkt, erschwert das Fehlen klinischer Informationen bei den Routinedaten die Unterteilung der Urtikaria-Formen nach chronisch und akut, da keine separate ICD-10-Codierung der chronischen Form existiert [123]. Der daraus hervorgehende hohe Anteil unspezifischer Codierungen erschwert die korrekte Einteilung der Erkrankungsformen und sollte daher bei der Interpretation der Prävalenz berücksichtigt werden. Mit Blick auf das vorliegende Anwendungsgebiet ist zusätzlich anzumerken, dass die in Staubach et al. angewendete Auftrennung der Altersgruppen und das Fehlen von Grundgesamtheiten keine Berechnung der Prävalenz der relevanten Altersgruppe von 12–17 Jahren erlaubt.

Das in Tabelle 3-2 dargestellte Ergebnis zur 1-Jahresprävalenz der CSU von 1,50 % ergibt sich aus der Berechnung der Anzahl der Erkrankten mit den ICD-10-GM-Codes L50.1 (94 Patienten), L50.8 (545 Patienten) und L50.9 (4.062 Patienten) in Bezug auf die Grundgesamtheit von 313.581 versicherten Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Um bei den herangezogenen Diagnose-Codes näherungsweise konsistent zu sein, wurden die hier zugrunde liegenden Codes, soweit möglich, an jene aus Weller et al. angepasst und für die Berechnung berücksichtigt.

Balp et al. 2018

Zusätzlich zu Staubach et al. gibt es von Balp et al. aus dem Jahr 2018 eine Untersuchung zur pädiatrischen CU- und CSU-Prävalenz innerhalb von 5 europäischen Ländern (Großbritannien, Deutschland, Italien, Frankreich, Spanien). Basierend auf einer für Ärzte entworfenen *Online*-Umfrage, wurden die 1-Jahresprävalenz der CU und CSU sowie Krankheitscharakteristika und Behandlungsmuster der CSU ermittelt. Die Umfrage wurde im September und Oktober 2015 durchgeführt und bezog sich auf Patienten mit CU und CSU im Jahr 2014. Die Ergebnisse basieren auf den Antworten der behandelnden Ärzte und wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert. Die Prävalenzschätzungen wurden auf Basis der Anzahl der von den Befragten diagnostizierten, gesehenen und behandelten pädiatrischen CU/CSU-Patienten berechnet und auf die gesamte pädiatrische Bevölkerung der einzelnen Länder hochgerechnet [12]. Die Studie von Balp et al. bezieht sich sowohl auf CU als auch CSU-Patienten und es liegen separate Angaben für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Altersgruppe von 12–17 Jahren vor.

Limitationen bei der Studie von Balp et al. bestehen darin, dass nicht klar herausgestellt wird, nach welchen Kriterien die Patienten diagnostiziert wurden. Die Angaben zur Prävalenz beruhen auf den Ärzteaussagen im Rahmen der Umfrage und wurden nicht durch medizinische Krankenakten bestätigt. Somit besteht die Möglichkeit, dass die Prävalenz sowohl über- als auch unterschätzt wurde. Eine mögliche Überschätzung der Prävalenz kann auch auf Doppelzählungen beruhen, sofern ein Patient mehr als einen Arzt aufgesucht hat. Zugleich können mögliche Unterschätzungen darauf zurückzuführen sein, dass einige Patienten keinen Arzt aufgesucht und sich ggf. selbstständig mit OTC-Präparaten behandelt haben oder andere Fachärzte aufgesucht haben, die im Rahmen der Studie nicht einbezogen wurden [12].

Die Ergebnisse der erhobenen Daten umfassen separate Angaben für Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren innerhalb Deutschlands [12]. Demnach ergibt sich für die Population der in Deutschland lebenden 12–17-Jährigen eine CSU-Prävalenz von 0,71 % (siehe Tabelle 3-2).

Balp et al. 2025

Neben der beschriebenen Studie zur Untersuchung der Prävalenz der CU und CSU bei pädiatrischen Patienten von Balp et al. (2018) wurde eine retrospektive Querschnittsanalyse identifiziert. Diese basiert auf Daten des *National Health and Wellness Surveys* (NHWS) zur CSU-Prävalenz bei Erwachsenen ab 18 Jahren innerhalb 5 europäischer Länder (Vereinigtes Königreich (*United Kingdom*, UK), Deutschland, Italien, Frankreich, Spanien). Die Internet-basierte Umfrage enthält Daten aus dem Jahr 2020 (Europäische Union (EU)5: N = 62.319) und stellt eine Schätzung der alters- und geschlechtsbereinigten Prävalenz der diagnostizierten CSU, sowohl für die EU5 insgesamt als auch für jedes einzelne Land dar. Dabei gaben die befragten Personen der NHWS selbst an, ob sie in den letzten 12 Monaten CU-Symptome hatten. Bei Vorliegen von Symptomen wurden die Befragten gebeten, anzugeben, ob eine ärztliche Diagnose für die CU und den Subtyp (CSU, CIndU oder beides) gestellt wurde [14].

Die Studie weist deutliche Limitationen auf. Grundsätzlich sind bevölkerungsbezogene Umfragen und selbstberichtete Angaben mit Unsicherheiten behaftet. Die Einschätzungen zum

Gesundheitszustand, zur Diagnose und Krankengeschichte basieren rein auf den Erinnerungen der Umfrageteilnehmer, ohne eine zusätzliche Validierung dieser Angaben [14]. Aufgrund der Selbstauskunft der befragten Personen ist die Validität dieser Daten somit deutlich eingeschränkt. Die Autoren selbst betonen, dass die im Vergleich zu anderen veröffentlichten Untersuchungen identifizierte höhere Prävalenz auf die breitere bevölkerungsbezogene Querschnittsstichprobe von Patienten mit teilweise selbst diagnostizierter CSU zurückzuführen ist und somit auch solche Patienten umfasst sind, die nicht aktiv nach einer Behandlung für ihre Erkrankung suchen [14].

Für Deutschland wurde gemäß Balp et al. eine Stichprobe von 15.020 Personen herangezogen, von denen 112 Personen eine diagnostizierte CSU berichteten. Dies entspricht einer gewichteten CSU-Prävalenz von 0,79 % (siehe Tabelle 3-2). Die Gewichtung wurde unter Berücksichtigung der Geschlechts- und Altersverteilung in der EU, basierend auf Bevölkerungsschätzungen für das Jahr 2019, durchgeführt [14].

Die Ergebnisse aus den 4 identifizierten Publikationen zur Ermittlung der CSU-Prävalenz innerhalb Deutschlands sind zusammenfassend in der nachfolgenden Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Übersicht der populationsbasierten Studien zur Prävalenz der CSU in Deutschland

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Betrachtete Studienpopulation	Prävalenz in %
Weller et al., 2022	Routinedaten der GKV (Deutschland) ^a	01.01.2015–30.09.2018	Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre	0,35 % ^b
Staubach et al., 2021	Routinedaten der DAK-Gesundheit (Deutschland) ^c	2010–2015	Kinder und Jugendliche < 18 Jahre	1,50 % ^d
Balp et al., 2018	Ärztbasierte <i>Online</i> -Umfrage (5 europäische Länder, darunter separate Daten für Deutschland) ^e	2014	Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren ^f	0,71 %
Balp et al., 2025	Retrospektive Querschnittsanalyse von Daten des NHWS (5 europäische Länder, darunter separate Daten für Deutschland) ^g	2020	Erwachsene ≥ 18 Jahre	0,79 % ^h

a: Von 4.693.772 Versicherten, die während des Beobachtungszeitraums in der Datenbank erfasst waren, konnten 3.538.540 eingesehen und für die Untersuchung herangezogen werden. 17.524 Patienten (0,5 %) wurden mit CU diagnostiziert, wovon 71,2 % CSU-Fälle waren.

b: Die Prävalenz ergibt sich aus dem Mittelwert der einzelnen Prävalenzen der Altersgruppen ab 12 Jahren.

c: Von 2.320.000 Versicherten, die während des Beobachtungszeitraums in der Datenbank erfasst waren, waren 313.581 Kinder unter 18 Jahren. Der Anteil der gesamten Urtikaria-Fälle betrug 5.382 Patienten (1,72 %).

d: Die Berechnung des Anteils der Patienten mit CSU basiert auf der Anzahl der Erkrankten mit den ICD-10-GM Codes L50.1 (94 Patienten), L50.8 (545 Patienten) und L50.9 (4.062 Patienten).

e: 454 Ärzte in Deutschland füllten den *Screening*-Fragebogen zur Erhebung der diagnostizierten 1-Jahresprävalenz aus. Die geschätzte Zahl aller pädiatrischen Patienten mit CU betrug in Deutschland 145.504 Patienten, mit CSU 76.029 Patienten.

f: Ergebnisse dieser Altersgruppe wurden spezifisch für Deutschland angegeben.

g: Von 62.319 befragten Personen des EU5-NHWS 2020 gaben 1.040 Personen (1,7 %) an, in den letzten 12 Monaten unter CU-Symptomen gelitten zu haben (CSU: n = 667, CIndU: n = 343, CSU + CIndU: n = 30). Davon erhielten 794 Personen (76,3 %) eine ärztliche Diagnose für ihre CU, bestehend aus 519 Patienten mit CSU (65,4 %), 255 Patienten mit CIndU (32,1 %) und 20 Patienten mit CSU + CIndU (2,5 %).

h: Die Prävalenz der diagnostizierten CSU lag in Deutschland bei 0,79 % (112 Patienten mit diagnostizierter CSU von 15.020 befragten Personen des EU5-NHWS in Deutschland). Diese schließt auch Patienten ein, die eine Diagnose für CSU + CIndU erhalten haben.

CIndU: Chronische induzierbare Urtikaria; CSU: Chronische spontane Urtikaria; CU: Chronische Urtikaria; DAK: Deutsche Angestellten Krankenkasse; EU: Europäische Union; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: *International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification*; NHWS: *National Health and Wellness Survey*

Quelle: [12, 123, 137]

Prävalenz der CU innerhalb Deutschlands und Europas

Nach derzeitigen Erkenntnissen werden 80–90 % aller CU-Fälle als CSU-Fälle eingestuft [39, 117]. Daher werden in diesem Abschnitt ebenfalls Prävalenzdaten aus Studien dargestellt, die

lediglich Daten für die CU ermittelt haben. Die Prävalenz der CSU kann basierend auf diesen Daten anteilig berechnet werden.

Zur Prävalenz der CU innerhalb Deutschlands und Europas wurden 2 populationsbasierte Studien von Zuberbier et al. und Balp et al. (2015) sowie eine Übersichtsarbeit von Fricke et al. identifiziert, die im Folgenden kurz dargestellt werden. Für die Herleitung der Zielpopulation werden die Prävalenzangaben zur CU innerhalb Deutschlands und Europas nicht berücksichtigt, da sie im Vergleich zu den ermittelten Prävalenzen der CSU das vorliegende Anwendungsgebiet von Dupilumab nicht adäquat abdecken und zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen können.

Zuberbier et al., 2010

Das Ziel der Studie von Zuberbier et al. aus dem Jahr 2010 war die Ermittlung der Prävalenz der CU innerhalb Deutschlands. Ein Fragebogen wurde einer repräsentativen Querschnittsstichprobe von 13.300 Einwohnern Berlins zugesandt, wovon 4.093 Personen geantwortet haben. Alle Personen, die angegeben hatten, jemals von Symptomen wie Quaddeln oder Angioödem betroffen gewesen zu sein, wurden daraufhin per Telefongespräch weiter befragt. Personen, deren Symptome innerhalb der vergangenen 3 Jahre auftraten, wurden zu weiteren Untersuchungen einschließlich Allergie- und oraler Nahrungsmittelprovokations-Tests eingeladen. Es wurden weder ICD-10-GM Codes noch das M2Q-Kriterium zur Diagnosestellung herangezogen [143].

Gemäß der Studie von Zuberbier et al. ergibt sich eine Lebenszeitprävalenz der CU von 1,80 % und für den Zeitraum vor der Untersuchung eine 1-Jahresprävalenz von 0,80 % (siehe Tabelle 3-5) [143]. Unter Annahme des beschriebenen CSU-Anteils von 80–90 % beläuft sich die 1-Jahresprävalenz der CSU demnach auf 0,64–0,72 %.

Balp et al., 2015

Zusätzlich zu der bereits beschriebenen retrospektiven Querschnittsanalyse von Daten des NHWS zur Untersuchung der Prävalenz der CSU bei Erwachsenen ab 18 Jahren von Balp et al. (2025) existiert eine ältere Publikation aus dem Jahr 2015, die die CU-Prävalenz innerhalb der 5 europäischen Länder Großbritannien, Deutschland, Italien, Frankreich, Spanien erhoben hat. Die Umfrage von Balp et al. (2015) enthält Daten aus den Jahren 2010 (N = 57.805), 2011 (N = 57.512) und 2013 (N = 62.000) und bezieht sich auf Patienten mit CU/CSU. Ein Mindestalter von 18 Jahren war Voraussetzung zur Teilnahme an der Befragung, weshalb auf Grundlage dieser Publikation keine Aussagen über den Anteil minderjähriger Personen im Alter von 12–17 Jahren getroffen werden können. Zur Identifizierung von Patienten mit CU/CSU über den NHWS-Fragebogen wurden keine Beschreibungen spezifischer Symptome verlangt, sondern eine Liste bereitgestellt, von welcher die Befragten auswählen konnten, welche medizinischen Ereignisse jemals bei ihnen auftraten. Die Liste enthielt ebenfalls den Begriff „chronische Quaddeln, 6 Wochen oder länger anhaltend“. Jene Personen, die über das Auftreten von Quaddeln berichteten, wurden zu einer Rückmeldung aufgefordert, ob sie eine ärztliche Diagnose einschließlich einer Medikamentenverschreibung zur Behandlung der Quaddeln erhalten haben. Ausschließlich jene Personen, die eine ärztliche Verschreibung zur

Behandlung von Quaddeln erhalten haben, wurden als CU- bzw. CSU-Patienten identifiziert [11]. Die Autoren verwenden die Begriffe CU und CSU äquivalent, da davon ausgegangen wird, dass die CSU die häufigste Form der CU darstellt.

Gemäß der Studie von Balp et al. (2015) ergibt sich eine Lebenszeitprävalenz der CU von 0,63 %, eine diagnostizierte Prävalenz von 0,51 % und eine Behandlungsprävalenz von 0,23 % (siehe Tabelle 3-3) [11]. Unter Annahme des beschriebenen CSU-Anteils von 80–90 % beläuft sich die diagnostizierte 1-Jahresprävalenz der CSU demnach auf 0,41–0,46 %.

Tabelle 3-3: Prävalenzen der CU innerhalb 5 europäischer Länder (Großbritannien, Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien) nach Balp et al., 2015

Art der CU-Prävalenz	Gesamt in % (95 %-KI)	Männlich in % (95 %-KI)	Weiblich in % (95 %-KI)
Lebenszeitprävalenz ^a	0,63 (0,59–0,67)	0,46 (0,41–0,51)	0,79 (0,72–0,85)
Diagnostizierte Prävalenz ^b	0,51 (0,48–0,55)	0,34 (0,30–0,38)	0,67 (0,62–0,73)
Behandlungsprävalenz ^c	0,23 (0,20–0,25)	0,18 (0,14–0,21)	0,28 (0,24–0,31)

a: Die Lebenszeitprävalenz ergibt sich aus der Summe der Prävalenz derjenigen Personen mit CU-Symptomen, jedoch ohne ärztliche Diagnose, und der diagnostizierten CU-Prävalenz.
b: Die diagnostizierte Prävalenz ergibt sich aus der Summe der Behandlungsprävalenz und der Prävalenz derjenigen Personen mit ärztlicher CU-Diagnose.
c: Die Behandlungsprävalenz ergibt sich aus der Anzahl der Personen, deren CU basierend auf einer entsprechenden Medikamentenverschreibung behandelt wurde.
CU: Chronische Urtikaria; KI: Konfidenzintervall
Quelle: [11]

Fricke et al., 2020

Bei der Publikation Fricke et al. 2020 handelt es sich um eine Übersichtsarbeit bzw. Meta-Analyse, in der die weltweite Prävalenz der CU, u. a. in Europa, anhand populationsbasierter Studien evaluiert wurde. Dieser systematisch durchgeführte Review wurde in Übereinstimmung mit den *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)-Leitlinien durchgeführt. Weiterhin wurde zur Erhebung der Daten eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und *Excerpta Medica Database* (Embase) sowie eine händische Literaturrecherche durchgeführt. Die Einschlusskriterien beinhalteten u. a., dass eine CU per Umfragebogen durch den Patienten berichtet oder durch ärztliche Diagnose festgestellt sein musste [45].

In der Analyse von Fricke et al. wurden Ergebnisse zu Lebenszeitprävalenzen sowie zu Punktprävalenzen mit Einschränkung auf Europa dargestellt (siehe Tabelle 3-4) [45]. Da die Lebenszeitprävalenzen in der Publikation ausschließlich im globalen Kontext untersucht wurden, erfolgt hier keine detailliertere Beschreibung dieser Werte. Für Europa ergibt sich gemäß Fricke et al. eine Punktprävalenz von 0,50 % (siehe Tabelle 3-5). Unter Annahme des beschriebenen CSU-Anteils von 80–90 % beläuft sich die diagnostizierte 1-Jahresprävalenz der CSU demnach auf 0,40–0,45 %.

Tabelle 3-4: Punktprävalenzen der CU innerhalb Europas nach Fricke et al., 2020

Quelle	Größe der Studienpopulation	CU-Fälle	Studienpopulation	Prävalenz in %
Gaig et al., 2004	5.003	30	Erwachsene > 17 Jahre	0,60 %
Zuberbier et al., 2010	4.093	33	Erwachsene > 19 Jahre ^a	0,80 %
Balp et al., 2015	175.923	369	Erwachsene > 17 Jahre	0,20 %
a: 80 % waren älter als 19 Jahre CU: Chronische Urtikaria Quelle: [11, 45, 46, 143]				

In der folgenden Tabelle 3-5 sind die Ergebnisse der 2 identifizierten populationsbasierten Studien sowie der Übersichtsarbeit zur Prävalenz der CU innerhalb Deutschlands und Europas zusammengefasst dargestellt. Für die CSU ergibt sich gemäß dem beschriebenen Anteil von 80–90 % der CU-Fälle eine eigens berechnete Gesamtprävalenz von 0,40–0,72 %, die in einem ähnlichen Bereich wie die publikationsbasierte CSU-Prävalenzspanne (0,35–1,50 %) liegt.

Tabelle 3-5: Übersicht der populationsbasierten Studien zur Prävalenz der CU in Deutschland und Europa

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Prävalenz in %
Zuberbier et al., 2010	Umfragebogen, Telefongespräche und persönliche Untersuchungen (Deutschland) ^a	3 Jahre	Erwachsene, Jugendliche und Kinder aller Altersgruppen	0,80 % ^b
Balp et al., 2015	Retrospektive Querschnittsanalyse von Daten des NHWS (5 europäische Länder, darunter separate Daten für Deutschland) ^c	2010–2013	Erwachsene > 17 Jahre	0,51 % ^d
Fricke et al., 2020	Systematischer Review mit Meta-Analyse (Europa)	Nicht bekannt	Erwachsene > 17 Jahre	0,50 % ^e
a: Einer repräsentativen Querschnittsstichprobe von 13.300 Einwohnern Berlins wurde ein Fragebogen zugesandt, wovon 4.093 Personen geantwortet haben. Aus den 4.093 Personen gingen 33 CU-Fälle hervor. b: 1-Jahresprävalenz für den Zeitraum vor der Untersuchung c: Die Umfrage wurde in den Jahren 2010 (N = 57.805), 2011 (N = 57.512), und 2013 (N = 62.000) durchgeführt. Für die Auswertung konnten 175.923 Antworten herangezogen werden. d: Diagnostizierte Prävalenz e: Punktprävalenz innerhalb Europas CU: Chronische Urtikaria; NHWS: <i>National Health and Wellness Survey</i>				

Fazit zur Prävalenz der CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen in Deutschland

Basierend auf der dargestellten Datenlage ist eine genaue Erfassung der Prävalenz zur CSU in Deutschland nur eingeschränkt möglich. Dies ist u. a. dadurch zu begründen, dass für die CSU in Deutschland bislang kein eindeutiger ICD-10-GM Diagnosecode vorliegt. Studien zur Untersuchung der CSU-Prävalenz in Deutschland ziehen daher unterschiedliche Diagnosecodes, wie L50.1 (Idiopathische Urtikaria), L50.8 (Sonstige Urtikaria: chronisch oder rezidivierend, periodisch) und L50.9 (Urtikaria, nicht näher bezeichnet) heran. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist davon auszugehen, dass die CSU im deutschen Versorgungsalltag größtenteils anhand des Diagnosecodes L50.8 erfasst wird, der häufig jedoch auch für andere Unterformen der CU herangezogen wird und somit zu einer Überschätzung der CSU-Prävalenz führen kann. Da es sich bei der CSU mit 80–90 % aber um den häufigsten Subtyp der CU handelt, ist davon auszugehen, dass sich die Prävalenz zwischen einer CSU und einer CU nicht erheblich unterscheidet. Dies kann insbesondere durch den Vergleich der Prävalenzwerte für Deutschland in Tabelle 3-2 und Tabelle 3-5 verdeutlicht werden.

Weiterhin weist die Mehrheit der dargestellten Publikationen methodische Unsicherheiten auf, die sich v. a. auf die Diagnosestellung beziehen. Dies trifft sowohl auf die 3 identifizierten Untersuchungen zur CU-Prävalenz von Zuberbier et al., Balp et al. (2015) und Fricke et al. zu als auch die 3 populationsbasierten Studien zur CSU-Prävalenz von Staubach et al., Balp et al. (2018) und Balp et al. (2025), die u. a. aufgrund dieser Limitation nicht für die Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt werden. Eine CU- bzw. CSU-Diagnose wird dabei teilweise indirekt durch die Patienten berichtet, die zum Teil ausschließlich auf dem Berichten von Symptomen basieren. Dies ist mit einer größeren Unsicherheit behaftet als die Auswertung gesicherter ärztlicher Diagnosen auf Basis von Abrechnungsdaten. Für eine gesicherte ärztliche Diagnose stellt das M2Q-Kriterium in Deutschland ein etabliertes Kriterium dar, das ausschließlich in der Analyse von Weller et al. herangezogen wurde.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet und die darin enthaltene Personengruppe ab einem Alter von 12 Jahren bildet die Studie von Weller et al., trotz einiger beschriebener Unsicherheiten, die Prävalenz der CSU in Deutschland valide und bestmöglich ab. Die aus dieser Studie hervorgehende Prävalenz der CSU von 0,35 % dient somit sowohl als Basis für die Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 als auch für die Berechnung der Prognose in den nächsten 5 Jahren.

Inzidenz der CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen in Deutschland

Angaben zur Inzidenz in Deutschland können lediglich der Studie von Weller et al. entnommen werden. Wie im Abschnitt zur Prävalenz beschrieben, war das primäre Ziel dieser Studie die Untersuchung der diagnostizierten 1-Jahresprävalenz und Inzidenz der CU (CSU, CIndU, CSU + CIndU) in Deutschland. Gemäß Weller et al. ergibt sich für das Jahr 2017 für alle Altersgruppen eine Gesamtinzidenz der CSU von 0,10 % [137]. Werden nur die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Altersgruppen, d. h. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, betrachtet, lässt sich eine Inzidenz von 0,09 % ableiten (siehe Tabelle 3-6). Wie im Zuge der Prävalenz bereits beschrieben, werden Angaben zur Inzidenz der Patientengruppe

mit CSU + CIndU aufgrund der Unsicherheiten bei der ICD-10-GM Codierung und möglichen Doppelzählungen nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-6: Übersicht der populationsbasierten Studien zur Inzidenz der CSU in Deutschland

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Betrachtete Studienpopulation	Inzidenz in %
Weller et al., 2022	Routinedaten der GKV (Deutschland) ^a	01.01.2015–30.09.2018	Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre	0,09 % ^b
a: Von 4.693.772 Versicherten, die während des Beobachtungszeitraums in der Datenbank erfasst waren, konnten 3.538.540 eingesehen und für die Untersuchung herangezogen werden. Die diagnostizierte Inzidenz der CU im Jahr 2017 betrug 0,15 %, wovon 65,8 % CSU-Fälle waren. b: Die Inzidenz ergibt sich aus dem Mittelwert der einzelnen Inzidenzen der Altersgruppen ab 12 Jahren. CSU: Chronische spontane Urtikaria; CU: Chronische Urtikaria; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [137]				

Fazit zur Inzidenz der CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen in Deutschland

Spezifische Quellen zur Anzahl der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren in Deutschland, die jährlich neu an einer CSU erkranken, konnten nicht identifiziert werden. Wie bereits für die Prävalenz beschrieben, ist auch die Evidenz zur Inzidenz der CSU insgesamt limitiert. Aus der Publikation von Weller et al. lässt sich zwar eine Inzidenz von 0,09 % für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten [137], da es sich jedoch um die einzige identifizierte publikationsbasierte Angabe handelt, ist die Aussagekraft dieses Wertes mit Unsicherheit behaftet.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz und Inzidenz der CSU

Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der CSU variieren laut der identifizierten Studien und unter Berücksichtigung der insgesamt limitierten Datenlage in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Gemäß den Studien von Zuberbier et al. und Weller et al. sind Frauen häufiger von einer CSU betroffen als Männer und machen ca. 70 % aller Patienten mit CSU aus [137, 143]. Weiterhin tritt eine Autoimmunität und somit auch eine CSU öfter bei Frauen auf, was darauf hindeutet, dass Sexualhormone verstärkend bei der Aktivierung oder Hochregulierung von Autoimmunwegen wirken könnten. Dies hat zur Folge, dass ca. 80 % aller Patienten mit einer Autoimmunkrankheit weiblich sind [4, 17, 34].

Eine CSU kann prinzipiell in allen Altersgruppen auftreten, wobei sich die Altersspanne der meisten Patienten auf 20–40 Jahre beläuft [91].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dupilumab (Dupixent®)	589–654 ^a	528–587 ^{a, b}
a: Bei der Berechnung der Zielpopulation wurde die Anzahl der Patienten kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: Anteil von 89,57–89,73 % GKV-Mitgliedern angewendet auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi [114]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (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.

Herleitung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Dupilumab im neuen Anwendungsgebiet entspricht Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben. Für diese Population liegt keine Datenquelle vor, die die Anzahl der Patienten quantifiziert. Daher wurde die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von Dupilumab im neuen Anwendungsgebiet, wie in Abbildung 3-6 dargestellt, in mehreren Schritten hergeleitet.

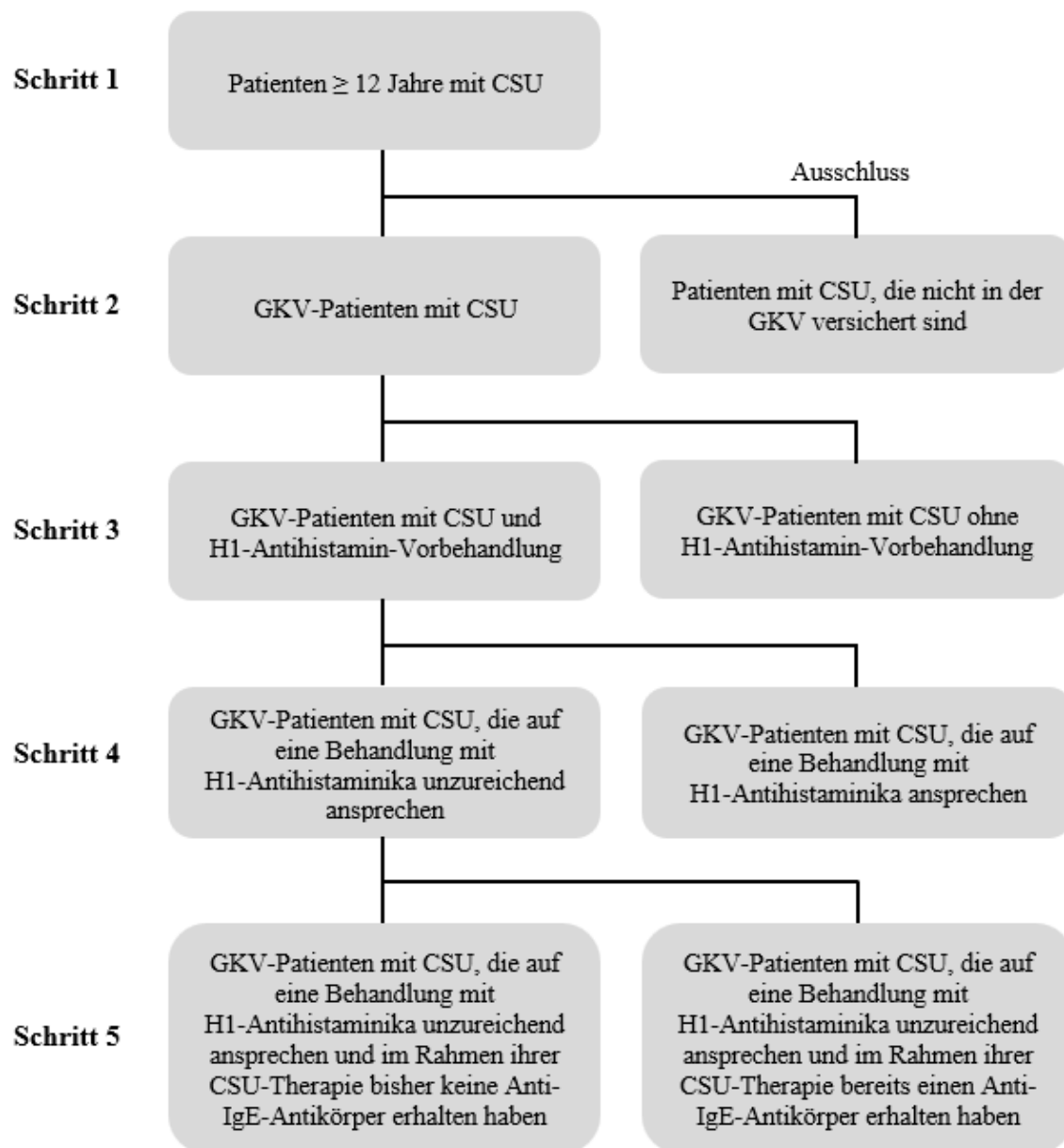


Abbildung 3-6: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre

CSU: Chronische spontane Urtikaria; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IgE: Immunglobulin E

Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi

Im Folgenden wird die Herleitung der GKV-Zielpopulation von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in den dargestellten Schritten im Detail erläutert und die entsprechenden Unsicherheiten diskutiert. Die Berechnung erfolgte in Microsoft Excel®, wobei die ermittelten Patientenzahlen kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet wurden [114].

Schritt 1: Patienten ≥ 12 Jahre mit CSU

Als Grundlage für die Herleitung der GKV-Zielpopulation von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die prognostizierte Prävalenz für das Jahr 2025 herangezogen. In

Schritt 1 wird somit die in Abschnitt 3.2.3 identifizierte und für die Herleitung der Zielpopulation gängige 1-Jahresprävalenz auf die Anzahl der Personen in der entsprechenden Altersgruppe in Deutschland, gemäß Bevölkerungsvorausberechnung im Jahr 2025, angewendet. Für die Berechnung der prävalenten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren im Jahr 2025 wurden dementsprechend folgende Daten herangezogen:

- 1-Jahresprävalenz, basierend auf Weller et al.: 0,35 % [137]
- Bevölkerung, basierend auf der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung: 74.154.200–74.287.800 [121]

Die prognostizierten Patientenzahlen für das Jahr 2025 sind in folgender Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 (Schritt 1)

Schritt	Quelle	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Anzahl der Patienten (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1			
Patienten ≥ 12 Jahre mit CSU	Weller et al., 2022 [137 (S. 95)]	0,35 %	259.540–260.007 ^b
a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: CSU-Prävalenz von 0,35 % angewendet auf die zuvor ermittelte Spanne Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahre in Deutschland im Jahr 2025 basierend auf den BEV-Varianten-01 und -03 der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Stand 12/2024) [121] CSU: Chronische spontane Urtikaria Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi [114]			

Wie bereits beschrieben ist die Datenlage zur Erfassung der Prävalenz der CSU in Deutschland limitiert und demzufolge mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Dies kann u. a. dadurch begründet werden, dass bislang kein eindeutiger ICD-10-GM Diagnosecode für eine adäquate Codierung der CSU vorliegt. Darüber hinaus konnten im Rahmen der Recherche keine Publikationen identifiziert werden, die für Deutschland eine adäquate Einteilung der CSU nach Schweregraden ermöglicht. Eine Berücksichtigung der Schweregrade kann jedoch indirekt über die Erfassung der Patienten erfolgen, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen (siehe Schritt 4 der Herleitung).

Die beschriebenen Unsicherheiten führen tendenziell zu einer Überschätzung der Prävalenz für das vorliegende Anwendungsgebiet. Trotz der identifizierten Unsicherheiten handelt es sich bei der herangezogenen Prävalenz von 0,35 % aus der Publikation von Weller et al. um die verlässlichste verfügbare Angabe und die bestmögliche Abbildung der Prävalenz der CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren in Deutschland.

Zur Herleitung der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Dupilumab wird demzufolge für das Jahr 2025 eine Spanne von 259.540–260.007 Patienten ab 12 Jahren mit CSU zugrunde gelegt.

Schritt 2: GKV-Patienten mit CSU

In Schritt 2 der Herleitung wird bereits der Anteil der Patienten, der gesetzlich versichert ist, berechnet. Dies liegt darin begründet, dass die im nachfolgenden Herleitungsschritt 3 ermittelte Anzahl der CSU-Patienten, die eine H1-Antihistamin-Verschreibung erhalten haben, anhand der Publikation von Weller et al. ermittelt wurde [137]. Bei dieser Publikation handelt es sich, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, um eine Sekundärdatenanalyse, die auf GKV-Daten basiert. Um eine Vergleichbarkeit der Datenbasis herzustellen und die Anwendbarkeit des ermittelten Anteilswertes sicherzustellen, wurde die Berechnung des Anteils der GKV-Mitglieder an der Grundgesamtheit der CSU-Patienten ab 12 Jahren in Deutschland entsprechend vorgezogen. Dazu werden die Angaben zur Anzahl der GKV-Mitglieder gemäß der Statistik über Versicherte der GKV (KM 6-Statistik) des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und die Angaben zur deutschen Gesamtbevölkerung gemäß 16. Bevölkerungsvorausberechnung der GENESIS-Online-Datenbank des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) herangezogen [20, 121].

Da das Anwendungsgebiet von Dupilumab CSU-Patienten ab einem Mindestalter von 12 Jahren umfasst, werden für diesen Schritt zunächst die gesetzlich Versicherten zwischen 0 und 11 Jahren von der Gesamtheit der GKV-Mitglieder abgezogen. Zur Bestimmung des Anteils der GKV-Mitglieder von 0–11 Jahren wurde auf die Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart des BMG aus dem Jahr 2025 mit dem Stichtag 1. Juli zurückgegriffen [20]. Dabei handelt es sich um die jüngste verfügbare Information zur Anzahl der GKV-Mitglieder in Deutschland, die neben der Gesamtheit auch eine Aufteilung der Anzahl der GKV-Mitglieder nach Alterskategorien darstellt. Für die Herleitung der Zielpopulation wird davon ausgegangen, dass die Anteile der GKV-Mitglieder auf das gesamte Jahr 2025 übertragbar sind.

Der Anteil der Versicherten im Alter von 0–11 Jahren lässt sich näherungsweise ermitteln. Die Statistik unterscheidet zwischen den in Tabelle 3-9 dargestellten Alterskategorien.

Tabelle 3-9: GKV-Mitglieder nach Alter zum Stichtag 1. Juli 2025

Alter in Jahren	Anzahl GKV-Mitglieder
0–14	9.999.034
15–19	3.461.703
20–24	3.830.667
25–29	4.507.139
30–34	4.699.815
35–39	5.280.528
40–44	4.978.966
45–49	4.657.350
50–54	4.492.695
55–59	5.663.450
60–64	5.825.337
65–69	4.784.760
70–74	3.850.903
75–79	2.974.982
80–84	2.428.599
85–89	2.142.007
90+	957.436
Gesamt	74.535.371
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [20]	

Insgesamt waren zum Stichtag 1. Juli 2025 9.999.034 Personen im Alter zwischen 0 und 14 Jahren und 64.536.337 Personen ab 15 Jahren in Deutschland gesetzlich versichert. Zur Bestimmung der Anzahl aller GKV-Mitglieder ab 12 Jahren wird zunächst aus der Angabe zur Alterskategorie 0–14-Jährige die Anzahl der 12–14-jährigen GKV-Mitglieder hergeleitet. Dies geschieht unter der konservativen Annahme, dass die Verteilung innerhalb der Altersgruppe der 0–14-Jährigen annähernd gleich ist. Für diese Altersgruppe wurden 9.999.034 Versicherte ausgewiesen, von denen unter der Annahme der Gleichverteilung $\frac{3}{15}$ und damit gerundet 1.999.807 Versicherte auf die 12–14-Jährigen entfallen. Zusammen mit den Versicherten ≥ 15 Jahre betrug die Anzahl der GKV-Mitglieder ab 12 Jahren im Jahr 2025 somit 66.536.144.

Laut Bevölkerungsvorausberechnung beträgt die Anzahl Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahren in Deutschland im Jahr 2025 74.154.200–74.287.800 Personen [121]. Auf Basis dieser Daten kann ein prozentualer Anteil an GKV-Mitgliedern ab 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung ab 12 Jahren von 89,57–89,73 % ermittelt werden.

Der ermittelte GKV-Anteil wurde auf die in Schritt 1 angegebene Anzahl der CSU-Patienten ab 12 Jahren in Deutschland übertragen. Somit lässt sich die Anzahl der gesetzlich versicherten

CSU-Patienten für das Jahr 2025, wie in Tabelle 3-10 dargestellt, mit 232.470–233.304 Patienten beziffern.

Tabelle 3-10: Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 (Schritt 1–2)

Schritt	Quelle	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Anzahl der Patienten (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1			
Patienten ≥ 12 Jahre mit CSU	Weller et al., 2022 [137 (S. 95)]	0,35 %	259.540–260.007 ^b
Schritt 2			
GKV-Patienten mit CSU	BMG [20 (S. 30)]	89,57–89,73 %	232.470–233.304 ^c
a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: CSU-Prävalenz von 0,35 % angewendet auf die zuvor ermittelte Spanne Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahren in Deutschland im Jahr 2025 basierend auf den BEV-Varianten-01 und -03 der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Stand 12/2024) [121] c: Anteil von 89,57–89,73 % GKV-Mitgliedern angewendet auf die in Schritt 1 ermittelte Unter- und Obergrenze BMG: Bundesministerium für Gesundheit; CSU: Chronische spontane Urtikaria; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi [114]			

Schritt 3: GKV-Patienten mit CSU und H1-Antihistamin-Vorbehandlung

Schritt 3 umfasst die Ermittlung derjenigen CSU-Patienten, die bereits eine Verordnung mit H1-Antihistaminika der 2. Generation erhalten haben. Für die Quantifizierung dieser Patienten werden die Daten der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen nicht-interventionellen Querschnittsstudie von Weller et al. herangezogen [137]. Anhand von Verordnungen erstattungsfähiger Arzneimittel wurde u. a. der Behandlungsalgorithmus der Patienten, die im Jahr 2017 eine gesicherte CSU-Diagnose aufwiesen, analysiert. Der Studie liegt mit einer Stichprobe, die mehr als 3,5 Millionen gesetzlich Versicherte umfasste, ein Datensatz mit einer breiten Abdeckung zugrunde. Aufgrund der hohen Anzahl an Daten kann von einer ausreichend repräsentativen Population ausgegangen werden.

Für Schritt 3 der Herleitung der Zielpopulation wird näherungsweise davon ausgegangen, dass der Verordnungsanteil von H1-Antihistaminika der 2. Generation mit dem Anteil H1-Antihistamin-vorbehandelter Patienten gleichzusetzen ist. Darüber hinaus erfolgte die Berechnung unter der Annahme, dass sich der Anteil der Patienten, die bereits eine Behandlung mit H1-Antihistaminika der 2. Generation erhalten haben, seit der Erhebung für die Studie nicht maßgeblich verändert hat. Dies führt zu einer gewissen Unsicherheit und ggf. zu einer Unterschätzung der in der Herleitung berechneten Patientenzahlen.

Die Analyse von Weller et al. ergab, dass der Anteil der CSU-Patienten, der bereits mit H1-Antihistaminika der 2. Generation behandelt wurde, im Jahr 2017 bei ca. 20 % lag. Dieser geringe Anteil lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass gängige nicht-

verschreibungspflichtige H1-Antihistaminika der 2. Generation, wie Levocetirizin oder Loratadin, im Rahmen von GKV-Routinedaten nicht zwangsläufig erfasst werden, da für diese Präparate keine ärztliche Verordnung erfolgt ist. Darüber hinaus lagen bei insgesamt 54,1 % der Patienten keine Aufzeichnungen über eine Behandlung vor [137]. Hinzu kommt, dass gemäß ATTENTUS Online-Umfrage in Deutschland lediglich 40 % der Patienten mit CU ärztlich betreut werden [93]. Bei diesen Angaben ist zu berücksichtigen, dass Patienten, die H1-Antihistaminika als OTC-Präparate in der Apotheke erwerben und nicht ärztlich verordnet bekommen, in GKV-Routinedaten nicht erfasst werden. Einige der Patienten mit CU bzw. CSU erhalten folglich keine Therapie, die zu Lasten der GKV abgerechnet wird. Hinsichtlich der Erfassung von Patienten mit H1-Antihistamin-Vorbehandlung liegt somit höchstwahrscheinlich ein systematisches „Underreporting“ vor. Das tatsächliche Ausmaß kann jedoch nicht quantifiziert werden. Somit stellen die in der Analyse von Weller et al. erhobenen 20 % eine nicht bezifferbare Unterschätzung dar. Basierend auf der verfügbaren Literatur zur deutschen Versorgungsrealität handelt es sich insgesamt jedoch um die bestmögliche Näherung für den Anteil der H1-Antihistamin-vorbehandelten CSU-Patienten. Übertragen auf die in Schritt 2 ermittelten 232.470–233.304 GKV-Patienten mit CSU ergeben sich demzufolge 46.494–46.661 Patienten, die bereits eine Therapie mit H1-Antihistaminika erhalten haben (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 (Schritt 1–3)

Schritt	Quelle	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Anzahl der Patienten (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1			
Patienten ≥ 12 Jahre mit CSU	Weller et al., 2022 [137 (S. 95)]	0,35 %	259.540–260.007 ^b
Schritt 2			
GKV-Patienten mit CSU	BMG [20 (S. 30)]	89,57–89,73 %	232.470–233.304 ^c
Schritt 3			
GKV-Patienten mit CSU und H1-Antihistamin-Vorbehandlung	Weller et al., 2022 [137 (S. 97)]	20 %	46.494–46.661 ^d
a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: CSU-Prävalenz von 0,35 % angewendet auf die zuvor ermittelte Spanne Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahre in Deutschland im Jahr 2025 basierend auf den BEV-Varianten-01 und -03 der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Stand 12/2024) [121] c: Anteil von 89,57–89,73 % GKV-Mitgliedern angewendet auf die in Schritt 1 ermittelte Unter- und Obergrenze d: Anteil von 20 % CSU-Patienten mit einer H1-Antihistamin-Verordnung angewendet auf die in Schritt 2 ermittelte Ober- und Untergrenze BMG: Bundesministerium für Gesundheit; CSU: Chronische spontane Urtikaria; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi [114]			

Schritt 4: GKV-Patienten mit CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen

Das Anwendungsgebiet von Dupilumab umfasst nur CSU-Patienten, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen. Für die Herleitung der GKV-Zielpopulation ist es daher notwendig, den Anteil der Patienten, der nicht auf eine H1-Antihistamin-Behandlung anspricht, abzubilden. Derzeit steht keine öffentlich zugängliche Datenquelle zur Verfügung, die diesen Anteil der Patienten bezogen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Dupilumab verlässlich quantifiziert. Aus diesem Grund wurden mehrere Publikationen berücksichtigt, die Anteilswerte für Patienten ausgewiesen haben, die trotz einer Behandlung mit H1-Antihistaminika weiterhin Symptome gezeigt haben. Diese Publikationen umfassen einen Bericht der *GA²LEN Task Force*, eine arztbasierte Querschnittsstudie, einen systematischen Review inklusive Meta-Analyse, eine explorative Analyse und eine nicht-interventionelle Studie [43, 56, 91, 96, 133]. Die darin beschriebenen Anteilswerte basieren somit auf unterschiedlichen Studiendesigns. Darüber hinaus beziehen sich die Anteilswerte für ein fehlendes Ansprechen auf H1-Antihistaminika auf verschiedene Dosierungen, die in den Publikationen teilweise nicht genauer beschrieben werden. Es ist aber grundsätzlich davon auszugehen, dass es sich sowohl um die zulassungskonforme 1-fache Dosierung als auch die zulassungsübergreifende 2–4-fache Dosierung handelt, auch wenn kein explizites Maximum angegeben ist. Die Angaben sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Anteil Patienten mit CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen

Publikation	Studiendesign	H1-Antihistamin-Dosierung	Anteil Patienten, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen
Maurer et al., 2011 [91 (S. 327)]	Bericht <i>GA²LEN Task Force</i>	1-fach	≥ 50% ^a
		2–4-fach	25–33,3 %^b
Weller et al., 2013 [133 (S. 46)]	Arztbasierte Querschnittsstudie	1-fach	47,7–54,7 % ^c
		2–4-fach	35,1–36,8 %^d
Guillen-Aguinaga et al. 2016 [56 (S. 1159–1160)]	Systematischer Review und Meta-Analyse	1-fach	61,4 % ^e
		2–4-fach	36,8 %^f
Ferrer et al. 2018 [43 (S. 1192)]	Explorative Analyse	2–4-fach	40 %^g
Maurer et al., 2019 [96 (S. 657)]	Nicht-interventionelle Studie	1–4-fach	42,2 %^h
Mittlerer Anteil an Patienten, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen		2–4-fachⁱ	35,6 %
a: Aus dem Bericht geht hervor, dass die Behandlung mit H1-Antihistaminika in der zugelassenen Dosierung bei < 50% der Patienten mit CSU zu einer Symptombefreiheit führt. b: Aus dem Bericht geht hervor, dass eine Erhöhung der Dosis das Ansprechen auf die Behandlung verbessert, aber dennoch jeder Dritte bis Vierte Patient weiterhin Symptome zeigt. c: Die teilnehmenden Ärzte gaben an, dass nur etwa die Hälfte der Patienten (45,3–52,3 %) mit der Standarddosierung H1-Antihistaminika ausreichend behandelt werden kann. d: Die teilnehmenden Ärzte gaben an, dass 63,2–64,9 % der Patienten mit der zulassungsübergreifenden Erhöhung der H1-Antihistamin-Dosis ausreichend behandelt werden können. e: Aus dem systematischen Review geht hervor, dass 38,6 % der Patienten mit CSU auf die Standarddosierung H1-Antihistaminika angesprochen haben. f: Aus dem systematischen Review geht hervor, dass 63,2 % der Patienten auf die zulassungsübergreifende Erhöhung der H1-Antihistamin-Dosis angesprochen haben. g: Aus der Analyse geht hervor, dass 60 % der Patienten mit CSU mit der zulassungsübergreifenden Erhöhung der H1-Antihistamin-Dosis eine kontrollierte Erkrankung erreichen. h: Aus der Studie geht hervor, dass bei H1-Antihistamin-refraktären Patienten auch nach 1 Jahr Nachbeobachtung und Weiterbehandlung (1–4-fache Dosierung, teilweise bereits ergänzende Gabe von Omalizumab) 42,2 % weiterhin Symptome zeigen. i: Unter der 2–4-fachen Dosierung wird auch die Publikation von Maurer et al. (2019) und somit ein Anteil für eine 1–4-fache Dosierung berücksichtigt, da eine separate Betrachtung in die 1-fache und 2–4-fache Dosierung hier nicht möglich ist. CSU: Chronische spontane Urtikaria; GA²LEN: <i>Global Asthma and Allergy European Network</i>			

Um die Heterogenität, die mit den verschiedenen Studiendesigns und Dosierungen einhergeht, und mögliche Ausreißer der angegebenen Unter- und Obergrenzen adäquat abzubilden, wird der Anteil der Patienten, der trotz H1-Antihistamin-Behandlung Symptome zeigt, nachfolgend anhand eines Mittelwerts abgebildet. Für die Berechnung des Mittelwerts werden

ausschließlich die Anteilswerte der Patienten mit einer zulassungsübergreifenden 2–4-fachen H1-Antihistamin-Dosis berücksichtigt (25,0 %, 33,3 %, 35,1 %, 36,8 %, 36,8 %, 40,0 % und 42,2 %). Der Wert von 42,2 % aus der Publikation von Maurer et al. (2019) wird dabei mitberücksichtigt, da er sich nicht nur auf die 1-fache H1-Antihistamin-Dosis, sondern auch die 2–4-fache Dosissteigerung bezieht.

Die Fokussierung auf die Anteilswerte der zulassungsübergreifenden 2–4-fachen H1-Antihistamin-Dosis basiert auf dem empfohlenen Therapiealgorithmus der Leitlinien. Bevor alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden, sollen Patienten, die auf ein standarddosiertes H1-Antihistaminikum der 2. Generation nicht ansprechen, die Dosierung auf das bis zu 4-fache der für die Urtikaria zugelassenen Dosis steigern (siehe Abschnitt 3.2.2) [144–146]. Die Dosissteigerung wird aufgrund des Nutzens für CSU-Patienten seit 2 Jahrzehnten in der Leitlinie empfohlen. Bisher wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet, die gegen eine langfristige Einnahme sprechen [144]. Somit gibt es infolge des Nicht-Ansprechens auf die 1-fache H1-Antihistamin-Dosis in der Regel keinen medizinischen Grund, eine Dosissteigerung der H1-Antihistaminika nicht zu versuchen. Die ausschließliche Berücksichtigung der Patientenanteile, die nicht auf die 2–4-fache H1-Antihistamin-Dosierung ansprechen, geht folglich mit der Annahme einher, dass alle Patienten, die nicht auf die 1-fache Dosierung ansprechen, zunächst hochdosiert werden. Dieses Vorgehen entspricht dem leitlinienkonformen Behandlungsschema und somit einer bestmöglichen Näherung an die Anzahl der Patienten, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen.

Aus den 5 identifizierten Publikationen lässt sich im Mittel ein Anteil der CSU-Patienten von 35,6 % ableiten, der nicht auf eine H1-Antihistamin-Behandlung mit bis zu 2–4-facher Dosis der zugelassenen Dosierung anspricht [43, 56, 91, 96, 133]. Wie in Schritt 1 der Herleitung bereits betont, kann näherungsweise davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Patienten, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen, mit dem Anteil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CSU gleichzusetzen ist. Da die beschriebenen Patienten trotz ausschöpfender H1-Antihistamin-Behandlung Symptome zeigen und nicht ausreichend therapiert sind, ist anzunehmen, dass es sich eher nicht um Patienten mit einer leichten Ausprägung der CSU mit milden Symptomen handelt. Diese Annahme führt zwar zu einer gewissen Unsicherheit und ggf. zu einer Überschätzung der in der Herleitung berechneten Patientenzahlen, stellt aufgrund der limitierten Datenlage aber die bestmögliche Umsetzung dar.

Aus der Anwendung des Anteils von 35,6 % auf die in Schritt 3 ermittelte Anzahl der CSU-Patienten, die bereits mit H1-Antihistaminika behandelt wurden, ergeben sich demzufolge 16.552–16.611 Patienten, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 (Schritt 1–4)

Schritt	Quelle	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Anzahl der Patienten (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1			
Patienten ≥ 12 Jahre mit CSU	Weller et al., 2022 [137 (S. 95)]	0,35 %	259.540–260.007 ^b
Schritt 2			
GKV-Patienten mit CSU	BMG [20 (S. 30)]	89,57–89,73 %	232.470–233.304 ^c
Schritt 3			
GKV-Patienten mit CSU und H1-Antihistamin-Vorbehandlung	Weller et al., 2022 [137 (S. 97)]	20 %	46.494–46.661 ^d
Schritt 4			
GKV-Patienten mit CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen	Maurer et al., 2011 [91 (S. 327)] Weller et al., 2013 [133 (S. 46)] Guillen-Aguinaga et al. 2016 [56 (S. 1159–1160)] Ferrer et al., 2018 [43 (S. 1192)] Maurer et al., 2019 [96 (S. 657)]	35,6 %	16.552–16.611 ^e
a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: CSU-Prävalenz von 0,35 % angewendet auf die zuvor ermittelte Spanne Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahre in Deutschland im Jahr 2025 basierend auf den BEV-Varianten-01 und -03 der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Stand 12/2024) [121] c: Anteil von 89,57–89,73 % GKV-Mitgliedern angewendet auf die in Schritt 1 ermittelte Unter- und Obergrenze d: Anteil von 20 % CSU-Patienten mit einer H1-Antihistamin-Verordnung angewendet auf die in Schritt 2 ermittelte Ober- und Untergrenze e: Anteil von 35,6 % CSU-Patienten, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen, angewendet auf die in Schritt 3 ermittelte Ober- und Untergrenze BMG: Bundesministerium für Gesundheit; CSU: Chronische spontane Urtikaria; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi [114]			

Schritt 5: GKV-Patienten mit CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben

Schritt 5 umfasst die Ermittlung derjenigen CSU-Patienten, die noch nicht mit einem Anti-IgE-Antikörper behandelt wurden. Für die Ermittlung dieser Patienten wird eine mehrstufige Modellierung mittels einer künstlichen Intelligenz-gestützten Methodik (*Artificial Intelligence and Machine Learning*, AIML) von IQVIA herangezogen. Diese Modellierung berücksichtigt

anonymisierte, patientenbezogene Verordnungsdaten von Anti-IgE-Antikörpern unabhängig von der Indikation. Die Verordnungsdaten decken 82 % aller bei der GKV eingereichten Verschreibungen in Deutschland ab und beziehen sich auf den Zeitraum von Januar 2024–Dezember 2025. Eine direkte Zuordnung der Verordnungen zu einzelnen Indikationen ist auf dieser Ebene nicht möglich. Die Zuordnung zum Anwendungsgebiet CSU erfolgt daher mittels der oben genannten AIML-Methodik. Diese Methodik nutzt verfügbare Patientencharakteristika, wie die verordnende Facharztgruppe und gängige Komedikationen, um die Indikation vorherzusagen [61].

Aufgrund der hohen Anzahl an Daten kann von einer ausreichend repräsentativen Population ausgegangen werden. Bei den aus der Modellierung von IQVIA hervorgehenden Zahlen handelt es sich jedoch nicht um reale Verordnungs- oder Abrechnungsdaten, sondern um rechnerisch abgeleitete Größen, die zur Abschätzung der indikationsspezifischen Patientenpopulation genutzt werden. Dies führt zu einer gewissen Unsicherheit und ggf. zu einer Unterschätzung der in der Herleitung berechneten Patientenzahlen. Trotz dieser Unsicherheiten bildet die Modellierung von IQVIA im Vergleich zu publizierten Daten die derzeitige Versorgungsrealität von CSU-Patienten in Deutschland, die Anti-IgE-Antikörper erhalten, bestmöglich ab.

Aus der Modellierung von IQVIA geht hervor, dass schätzungsweise 16.024 Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit CSU in Deutschland eine Verordnung bzw. Behandlung mit Anti-IgE-Antikörpern erhalten haben [61] und dementsprechend kein Teil der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Dupilumab sein können. Im Vergleich hierzu wurde in der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen nicht-interventionellen Querschnittsstudie von Weller et al. angegeben, dass 0,71 % der CSU-Patienten im Jahr 2017 eine Verschreibung mit einem Biologikum erhalten haben [137]. Die Nicht-Berücksichtigung dieses Anteils ist darauf zurückzuführen, dass Anti-IgE-Antikörper zur Behandlung der CSU zum Zeitpunkt der Erhebung von Weller et al. erst wenige Jahre auf dem deutschen Markt verfügbar waren. Somit ist davon auszugehen, dass der Anteil aus Weller et al. im Vergleich zu heutigen Verordnungszahlen vergleichsweise niedrig ist und eine deutliche Unterschätzung darstellen würde. Darüber hinaus kann bei der Angabe von 0,71 % nicht zwischen Erwachsenen und Kindern differenziert werden, weshalb die Angabe mit großer Unsicherheit behaftet ist.

Nach Abzug der geschätzten 16.024 Anti-IgE-Antikörper-vorbehandelten CSU-Patienten von den in Schritt 4 ermittelten 16.552–16.611 GKV-Patienten mit CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen, ergeben sich demzufolge 528–587 Patienten, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben (siehe Tabelle 3-14). Diese bedürfen folglich einer weiteren Therapie und entsprechen somit der GKV-Zielpopulation von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Tabelle 3-14: Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025 (Schritt 1–5)

Schritt	Quelle	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Anzahl der Patienten (Unter-/Obergrenze) ^a
Schritt 1			
Patienten ≥ 12 Jahre mit CSU	Weller et al., 2022 [137 (S. 95)]	0,35 %	259.540–260.007 ^b
Schritt 2			
GKV-Patienten mit CSU	BMG [20 (S. 30)]	89,57–89,73 %	232.470–233.304 ^c
Schritt 3			
GKV-Patienten mit CSU und H1-Antihistamin-Vorbehandlung	Weller et al., 2022 [137 (S. 97)]	20 %	46.494–46.661 ^d
Schritt 4			
GKV-Patienten mit CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen	Maurer et al., 2011 [91 (S. 327)] Weller et al., 2013 [133 (S. 46)] Guillen-Aguinaga et al. 2016 [56 (S. 1159–1160)] Ferrer et al., 2018 [43 (S. 1192)] Maurer et al., 2019 [96 (S. 657)]	35,6 %	16.552–16.611 ^e
Schritt 5			
GKV-Patienten mit CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	IQVIA, 2026 [61 (S. 7)]	n. a. ^f	528–587 ^g
a: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. b: CSU-Prävalenz von 0,35 % angewendet auf die zuvor ermittelte Spanne Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahre in Deutschland im Jahr 2025 basierend auf den BEV-Varianten-01 und -03 der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Stand 12/2024) [121] c: Anteil von 89,57–89,73 % GKV-Mitgliedern angewendet auf die in Schritt 1 ermittelte Unter- und Obergrenze d: Anteil von 20 % CSU-Patienten mit einer H1-Antihistamin-Verordnung angewendet auf die in Schritt 2 ermittelte Ober- und Untergrenze e: Anteil von 35,6 % CSU-Patienten, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen, angewendet auf die in Schritt 3 ermittelte Ober- und Untergrenze f: Die Anzahl der CSU-Patienten ab 12 Jahren mit einer Anti-IgE-Antikörper-Verordnung im Zeitraum 01/2024–12/2025 beträgt schätzungsweise 16.024 Patienten. g: Abzug der CSU-Patienten mit einer Anti-IgE-Antikörper-Verordnung (schätzungsweise 16.024 Patienten) von der in Schritt 4 ermittelten Ober- und Untergrenze			

Schritt	Quelle	Anteil (Unter-/Obergrenze)	Anzahl der Patienten (Unter-/Obergrenze) ^a
BMG: Bundesministerium für Gesundheit; CSU: Chronische spontane Urtikaria; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: Nicht zutreffend			
Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi [114]			

Einordnung der Zielpopulation

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Dupilumab, d. h. Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben, kann basierend auf der beschriebenen Herleitung eine Zielpopulation von 528–587 Patienten bestimmt werden. Frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht vor, weshalb eine Einordnung der hergeleiteten Patientenzahlen nicht möglich ist. Trotz der in den einzelnen Schritten beschriebenen Limitationen wird davon ausgegangen, dass die Herleitung der Zielpopulation einer adäquaten Vorgehensweise entspricht und eine in der Größenordnung plausible Zielpopulation ergibt.

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.

Prognose zur Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren

Verlässliche Angaben zur Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren konnten nicht identifiziert werden. Sowohl die identifizierten und beschriebenen Studien zur Erfassung der Prävalenz der CSU bzw. CU als auch die Publikationen zu den H1-Antihistamin- und Anti-IgE-Antikörper-Verordnungen sowie den Ansprechraten lassen keine zusammenfassenden Rückschlüsse auf die Entwicklung zu. Aus diesem Grund werden nachfolgend Faktoren betrachtet, die eine potenzielle Änderung auf die Prävalenz der CSU und somit die Zielpopulation haben könnten. Hierzu zählen v. a. das Alter und Geschlecht, die ethnische Herkunft oder die Entwicklung von Allergien bzw. Atopien.

Nach Angaben von DESTATIS ist aufgrund des demografischen Wandels ein Anstieg des Anteils älterer Menschen innerhalb Deutschlands zu beobachten, mit der Folge, dass inzwischen jede 2. Person in Deutschland älter als 45 und jede 5 Person älter als 66 Jahre ist [120]. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese Entwicklung zu einer nennenswerten Änderung der CSU-Prävalenz führt, da die Wahrscheinlichkeit an einer CSU zu erkranken, wie beschrieben, in der Altersklasse von 20–40 Jahren am höchsten ist. Unter Berücksichtigung der 16. Bevölkerungsvorausberechnung der GENESIS-Online-Datenbank von DESTATIS ist auch

hinsichtlich der Geschlechterverteilung in den nächsten 5 Jahren keine wesentliche Veränderung bzgl. des weiblichen Bevölkerungsanteils zu erwarten [121], die zu einem Anstieg der Prävalenz oder Inzidenz führen könnte. Bei vielen Erkrankungen kann darüber hinaus beispielsweise auch eine Häufung in Abhängigkeit der ethnischen Herkunft beobachtet werden, jedoch ist dieser Zusammenhang für die CSU wenig untersucht. Bisher durchgeführte Studien konnten keine Unterschiede der Häufigkeit in Abhängigkeit der ethnischen Herkunft feststellen [131]. Letztlich besteht ebenso der Verdacht, dass ein Zusammenhang zwischen einer atopischen Diathese und der Entwicklung einer Urtikaria besteht. Untersuchungen zeigen jedoch, dass bei Patienten mit CU Atopieraten zwischen 20 und 40 % auftreten, womit die Anzahl der Betroffenen im Bereich der Allgemeinbevölkerung liegt [131].

Zusammenfassend kann aus keinem der betrachteten Faktoren eine potenzielle Änderung der CSU-Prävalenz und somit der GKV-Zielpopulation in den kommenden 5 Jahren abgeleitet werden. Die Prognose zur Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird näherungsweise auf Grundlage der Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und der oben beschriebenen Prävalenz, unter der Annahme, dass diese in den nächsten 5 Jahren konstant bleibt, für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren berechnet und in Tabelle 3-15 dargestellt.

Tabelle 3-15: Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten mit CSU in Deutschland für die Jahre 2026–2031

Jahr	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in Deutschland ^a	CSU-Prävalenz in % ^b	Prognostizierte Anzahl Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahren mit CSU in Deutschland ^{c, e}	Prognostizierte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^{d, e}
2025	74.154.200–74.287.800	0,35	259.540–260.007	528–587
2026	74.072.300–74.348.900	0,35	259.253–260.221	495–619
2027	73.995.300–74.425.500	0,35	258.984–260.489	461–653
2028	73.934.800–74.528.500	0,35	258.772–260.850	425–689
2029	73.862.000–74.630.700	0,35	258.517–261.207	385–729
2030	73.776.500–74.730.400	0,35	258.218–261.556	344–772
2031	73.676.500–74.816.600	0,35	257.686–261.858	304–814

a: Die Spanne ergibt sich aus den Hauptvarianten 1 („Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo“) und 3 („Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei hohem Wanderungssaldo“) der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Stand 12/2024) [121].

b: Der Anteil der CSU-Prävalenz basiert auf der Publikation von Weller et al. [137].

c: CSU-Prävalenz von 0,35 % angewendet auf die zuvor ermittelte Spanne Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahre in Deutschland im jeweiligen Jahr basierend auf den BEV-Varianten-01 und -03 der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Stand 12/2024)

d: Die Spanne ergibt sich aus der Anwendung der Schritte 2–5 der Herleitung der Zielpopulation.

e: Die Anzahl der Patienten wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.

CSU: Chronische spontane Urtikaria; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi [114]

Anhand dieser Vorausberechnung ergeben sich innerhalb der nächsten Jahre keine wesentlichen Änderungen der Anzahl Erwachsener und Jugendlicher (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben.

Es wird erwartet, dass die Anzahl der Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU in der vorliegenden GKV-Zielpopulation zunehmen wird. Derzeit ist davon auszugehen, dass die große Mehrheit der Patienten ab 12 Jahren mit CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen, mit Anti-IgE-Antikörpern behandelt wird und somit nicht für das Anwendungsgebiet von Dupilumab geeignet ist. Gemäß Schritt 5 der Herleitung der Zielpopulation wurden schätzungsweise 16.024 CSU-Patienten (ab 12 Jahren) im Zeitraum Januar 2024–Dezember 2025 mit Anti-IgE-Antikörpern behandelt. Angewendet auf die in Schritt 4 hergeleitete Anzahl Patienten, die unzureichend auf eine H1-Antihistamin-Behandlung ansprechen (16.552–16.611 Patienten), entspricht dies einem Anteil von ca. 96,47–96,81 %. Da zukünftig jedoch mit neu diagnostizierten CSU-Patienten gerechnet werden kann, ist von einer Zunahme derjenigen Patienten auszugehen, die nach Ausschöpfung der H1-Antihistaminika noch keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben, und damit auch für Dupilumab infrage kommen. Eine genaue Quantifizierung dieser Zunahme ist jedoch nicht möglich.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Ein Zusatznutzen ist nicht belegbar.	528–587
CSU: Chronische spontane Urtikaria; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IgE: Immunglobulin E			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der Daten kann davon ausgegangen werden, dass neben dem nachgewiesenen ausgeprägten medizinischen Nutzen grundsätzlich auch ein medizinischer Zusatznutzen besteht. Dieser ist jedoch auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht formal herleitbar.

Die Patientenpopulation, für die in Modul 4 L ein Zusatznutzen nicht belegt werden kann, entspricht in vollem Umfang der im Abschnitt 3.2.4 abgeleiteten Zielpopulation. Die Herleitung dieser Patientenpopulation und die herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen 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 Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Informationen zu den Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Zudem wurden national anerkannte Leitlinien herangezogen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der CSU in Deutschland wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed durchgeführt. Epidemiologische Kennzahlen für die CSU in Deutschland zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz, insbesondere für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben, konnten nicht identifiziert werden. Daher wurde die Prävalenz und Inzidenz für die Zielpopulation basierend auf Publikationen abgeschätzt. Folgende Suchterme wurden für die orientierende Literaturrecherche verwendet: „prevalence CSU Germany“, „prevalence CSU“, „prevalence CU Germany“, „prevalence CU“, „incidence CSU Germany“, „incidence CSU“.

Zur Berechnung des Anteils der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden Daten von DESTATIS zur deutschen Gesamtbevölkerung, Informationen des BMG zum Versichertenstatus in der GKV sowie eine Modellierung für Anti-IgE-Antikörper-vorbehandelte CSU-Patienten von IQVIA herangezogen. Die Quellen, die für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen wurden, sind ausführlich im Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

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.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Ahsan DM, Altrichter S, Gutsche A, et al. *Development of the Cold Urticaria Activity Score*. Allergy. 2022; 77(8): 2509–19. <https://doi.org/10.1111/all.15310>.
2. Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, et al. *IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεRIα are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria*. Allergy. 2020; 75(12): 3208–15. <https://doi.org/10.1111/all.14412>.
3. Andersohn F, Walker J. *Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016; 25(1): 106–9. <https://doi.org/10.1002/pds.3895>.
4. Angum F, Khan T, Kaler J, et al. *The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review*. Cureus. 2020; 12(5): e8094. <https://doi.org/10.7759/cureus.8094>.
5. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. *Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006; 117(5): 1113–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1343>.
6. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, et al. *Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007; 119(3): 705–10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.043>.
7. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, et al. *Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer*. Allergy. 2008; 63(2): 176–80. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01514.x>.
8. Asero R. *D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132(4): 983–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.037>.
9. Augey F, Goujon-Henry C, Berard F, et al. *Is there a link between chronic urticaria and atopy?* Eur J Dermatol. 2008; 18(3): 348–9. <https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0408>.
10. Baiardini I, Pasquali M, Braga M, et al. *710 CU-QoL: A new specific quality of life questionnaire for patients with chronic urticaria*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005; 115(2): S178. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.723>.
11. Balp M-M, Vietri J, Tian H, Isherwood G. *The Impact of Chronic Urticaria from the Patient's Perspective: A Survey in Five European Countries*. Patient. 2015; 8(6): 551–8. <https://doi.org/10.1007/s40271-015-0145-9>.
12. Balp M-M, Weller K, Carboni V, et al. *Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients*. Pediatr Allergy Immunol. 2018; 29(6): 630–6. <https://doi.org/10.1111/pai.12910>.
13. Balp M-M, Halliday AC, Severin T, et al. *Clinical Remission of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU): A Targeted Literature Review*. Dermatol Ther (Heidelb). 2022; 12(1): 15–27. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00641-6>.
14. Balp M-M, Krupsky K, Gupta S, et al. *Prevalence, treatment and burden of chronic spontaneous urticaria in five European countries*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025. <https://doi.org/10.1111/jdv.20772>.
15. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, et al. *Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria*. J Am Acad Dermatol. 1993; 29(6): 954–8. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70273-V](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70273-V).

16. Bauer A, Dickel H, Jakob T, et al. *Expertenkonsensus zu praxisrelevanten Aspekten bei der Behandlung der chronischen Urtikaria*. Allergo J. 2021; 30(2): 40–55.
<https://doi.org/10.1007/s15007-021-4772-2>.
17. Bernstein JA, Bouillet L, Caballero T, Staevska M. *Hormonal Effects on Urticaria and Angioedema Conditions*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(6): 2209–19.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.021>.
18. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. *Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria*. Front Immunol. 2019; 10(627): 1–10.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00627>.
19. British Association of Dermatologists (BAD). *Urticaria and angioedema Information Leaflet* [online]. 2020 [Zugriff: 09.04.2026]. URL:
<https://www.bad.org.uk/pils/urticaria-and-angioedema/>.
20. Bundesministerium für Gesundheit. *Mitglieder und Versicherte – Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV: Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres); BUND* [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2026]. URL:
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte#c1786>.
21. Buttgerit T, Salameh P, Sydorenko O, et al. *The 7-day recall period version of the Urticaria Control Test-UCT7*. J Allergy Clin Immunol. 2023; In Press Journal Pre-Proof(May 2023): 1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.03.034>.
22. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, et al. *Similar Efficacy with Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Despite Different Background Therapy*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015; 3(5): 743–50.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.04.015>.
23. Cassano N, Colombo D, Bellia G, et al. *Gender-related differences in chronic urticaria*. G Ital Dermatol Venereol. 2016; 151(5): 544–52.
24. Chandrashekar L, Rajappa M, Sundar I, et al. *Platelet activation in chronic urticaria and its correlation with disease severity*. Platelets. 2014; 25(3): 162–5.
<https://doi.org/10.3109/09537104.2013.786822>.
25. Chanprapaph K, Iamsumang W, Wattanakrai P, Vachiramom V. *Thyroid Autoimmunity and Autoimmunity in Chronic Spontaneous Urticaria Linked to Disease Severity, Therapeutic Response, and Time to Remission in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria*. Biomed Res Int. 2018; 2018: 9856843. <https://doi.org/10.1155/2018/9856843>.
26. Chiu H-Y, Muo C-H, Sung F-C. *Associations of chronic urticaria with atopic and autoimmune comorbidities: a nationwide population-based study*. Int J Dermatol. 2018; 57(7): 822–9. <https://doi.org/10.1111/ijd.14000>.
27. Chomarat P, Banchereau J. *Interleukin-4 and interleukin-13: their similarities and discrepancies*. Int Rev Immunol. 1998; 17(1-4): 1–52.
<https://doi.org/10.3109/08830189809084486>.
28. Chovatiya R, Hawkes JE, DiRuggiero D, et al. *Type 2 Inflammation and Its Role in Dermatologic Diseases*. Int J Dermatol. 2025; 64(6): 978–91.
<https://doi.org/10.1111/ijd.17707>.

29. Chu C-Y, Cho Y-T, Jiang J-H, et al. *Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Taiwan: A nationwide population-based study*. J Dermatol Sci. 2017; 88(2): 192–8. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.07.006>.
30. Church MK, Maurer M, Simons FER, et al. *Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA²LEN position paper*. Allergy. 2010; 65(4): 459–66. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x>.
31. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. *The role and relevance of mast cells in urticaria*. Immunol Rev. 2018; 282(1): 232–47. <https://doi.org/10.1111/imr.12632>.
32. Corry DB, Kheradmand F. *Induction and regulation of the IgE response*. Nature. 1999; 402(6760 Suppl): B18-23. <https://doi.org/10.1038/35037014>.
33. Cugno M, Asero R, Ferrucci S, et al. *Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria*. Allergy. 2018; 73(12): 2408–11. <https://doi.org/10.1111/all.13587>.
34. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, et al. *Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment*. Acta Derm Venereol. 2018; 98(7): 641–7. <https://doi.org/10.2340/00015555-2941>.
35. Dabas G, Thakur V, Bishnoi A, et al. *Causal Relationship between D-Dimers and Disease Status in Chronic Spontaneous Urticaria and Adjuvant Effect of Oral Tranexamic Acid*. Indian Dermatol Online J. 2021; 12(5): 726–30. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_106_21.
36. Deza G, Bertolín-Colilla M, Pujol RM, et al. *Basophil FcεRI Expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A Potential Immunological Predictor of Response to Omalizumab Therapy*. Acta Derm Venereol. 2017; 97(6): 698–704. <https://doi.org/10.2340/00015555-2654>.
37. Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. *Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6(4): 1108–17. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.024>.
38. Diamanti E, Föhr J, Papageorgiou A, et al. *Anti-IgE-gerichtete Therapie der Urtikaria in der dermatologischen Praxis*. Dermatologie (Heidelb). 2022; 73(10): 788–94. <https://doi.org/10.1007/s00105-022-05023-3>.
39. Doong JC, Chichester K, Oliver ET, et al. *Chronic Idiopathic Urticaria: Systemic Complaints and Their Relationship with Disease and Immune Measures*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(5): 1314–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.11.037>.
40. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, et al. *The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008; 22(1): 36–40. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02324.x>.
41. Fassett MS, Braz JM, Castellanos CA, et al. *IL-31-dependent neurogenic inflammation restrains cutaneous type 2 immune response in allergic dermatitis*. Sci Immunol. 2023; 8(88): eabi6887. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi6887>.
42. Ferrer M, Bartra J, Giménez-Arnau A, et al. *Management of urticaria: not too complicated, not too simple*. Clin Exp Allergy. 2015; 45(4): 731–43. <https://doi.org/10.1111/cea.12465>.

43. Ferrer M, Giménez-Arnau A, Saldana D, et al. *Predicting Chronic Spontaneous Urticaria Symptom Return After Omalizumab Treatment Discontinuation: Exploratory Analysis*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6(4): 1191-1197.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.003>.
44. Folci M, Ramponi G, Arcari I, et al. *Eosinophils as Major Player in Type 2 Inflammation: Autoimmunity and Beyond*. Adv Exp Med Biol. 2021; 14(1347): 197–219. https://doi.org/10.1007/5584_2021_640.
45. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. *Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis*. Allergy. 2020; 75(2): 423–32. <https://doi.org/10.1111/all.14037>.
46. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, et al. *Epidemiology of urticaria in Spain*. J Investig Allergol Clin Immunol. 2004; 14(3): 214–20.
47. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, et al. *Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease*. Nat Rev Drug Discov. 2016; 15(1): 35–50. <https://doi.org/10.1038/nrd4624>.
48. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, et al. *Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria*. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(3): 1059-1061.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.047>.
49. Gibbs BF, Patsinakidis N, Raap U. *Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases*. Front Immunol. 2019; 10(1383): 1–6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01383>.
50. Giménez-Arnau A, Curto-Barredo L, Nonell L, et al. *Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an overall immunological skin involvement*. Allergy. 2017; 72(11): 1778–90. <https://doi.org/10.1111/all.13183>.
51. Giménez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, et al. *The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(6): 2195–208. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.033>.
52. Global Allergy & Airways Patient Platform (GAAPP). *About the Type 2 Inflammation Patient Navigator; What the Type 2 Inflammatory or Eosinophilic-associated diseases are?* [online]. 2026 [Zugriff: 09.04.2026]. URL: <https://gaapp.org/type-ii-inflammation-patient-navigator>.
53. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. *The global burden of chronic urticaria for the patient and society*. Br J Dermatol. 2021; 184(2): 226–36. <https://doi.org/10.1111/bjd.19561>.
54. Gowthaman U, Chen JS, Zhang B, et al. *Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE*. Science. 2019. <https://doi.org/10.1126/science.aaw6433>.
55. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. *Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria*. Br J Dermatol. 2000; 143(2): 365–72. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03664.x>.
56. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. *Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis*. Br J Dermatol. 2016; 175(6): 1153–65. <https://doi.org/10.1111/bjd.14768>.

57. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E. *Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis*. Immunotherapy. 2015; 7(10): 1043–58.
<https://doi.org/10.2217/imt.15.69>.
58. Harb H, Chatila TA. *Mechanisms of Dupilumab*. Clin Exp Allergy. 2020; 50(1): 5–14.
<https://doi.org/10.1111/cea.13491>.
59. Hauswaldt J, Hummers-Pradier E, Junius-Walker U. *Health Service Use Among Patients With Chronic or Multiple Illnesses, and Frequent Attenders: Secondary Analysis of Routine Primary Care Data From 1996 to 2006*. Dtsch Arztebl Int. 2012; 109(47): 814–20. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0814>.
60. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, et al. *Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores*. Allergy. 2018; 73(1): 251–5.
<https://doi.org/10.1111/all.13271>.
61. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG (IQVIA). *IQVIA™ LRx Germany - Modelling of patients with CSU treated with Anti-IgE-Antibodies, Data on File*. 2026.
62. Iwaszko M, Biały S, Bogunia-Kubik K. *Significance of Interleukin (IL)-4 and IL-13 in Inflammatory Arthritis*. Cells. 2021; 10(11): 3000.
<https://doi.org/10.3390/cells10113000>.
63. Jörg L, Pecaric-Petkovic T, Reichenbach S, et al. *Double-blind placebo-controlled trial of the effect of omalizumab on basophils in chronic urticaria patients*. Clin Exp Allergy. 2018; 48(2): 196–204. <https://doi.org/10.1111/cea.13066>.
64. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. *Urticaria and angioedema*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018; 14(Suppl 2): 59. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0288-z>.
65. Kaplan A, Lebwohl M, Giménez-Arnau AM, et al. *Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances*. Allergy. 2023; 78(2): 389–401.
<https://doi.org/10.1111/all.15603>.
66. Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, Jop G. *Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients*. Clin Exp Allergy. 2011; 41(10): 1386–91.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03789.x>.
67. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. *Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria*. Br J Dermatol. 2015; 172(5): 1294–302.
<https://doi.org/10.1111/bjd.13621>.
68. Khalil S, McBride D, Gimenez-Arnau A, et al. *Weekly Urticaria Activity Score (UAS7) and Dermatology Life Quality Index (DLQI) in Validation of Chronic Spontaneous/Idiopathic Urticaria (CSU/CIU) Health States*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015; 135(2): AB131. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1362>.
69. Kolkhir P, Church MK, Weller K, et al. *Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know*. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(6): 1772–1781.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.050>.
70. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, et al. *Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review*. Autoimmun Rev. 2017; 16(12): 1196–208.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.003>.

71. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. *C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria*. Allergy. 2018; 73(4): 940–8. <https://doi.org/10.1111/all.13352>.
72. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, et al. *Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020; 8(1): 318-325.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.025>.
73. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, et al. *New treatments for chronic urticaria*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020; 124(1): 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.014>.
74. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, et al. *Autoimmune chronic spontaneous urticaria*. J Allergy Clin Immunol. 2022; 149(6): 1819–31. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.04.010>.
75. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, et al. *Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases*. Nat Rev Immunol. 2022; 22(5): 294–308. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00622-y>.
76. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, et al. *Urticaria*. Nat Rev Dis Primers. 2022; 8(1): 61. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00389-z>.
77. Kolkhir P, Akdis CA, Akdis M, et al. *Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs*. Nat Rev Drug Discov. 2023; 22(9): 743–67. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00750-1>.
78. Kolkhir P, Bonnekoh H, Metz M, Maurer M. *Chronic Spontaneous Urticaria: A Review*. JAMA. 2024; 332(17): 1464–77. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.15568>.
79. Kolkhir P, Bieber K, Hawro T, et al. *Mortality in adult patients with chronic spontaneous urticaria: A real-world cohort study*. J Allergy Clin Immunol. 2025; 155(4): 1290–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.11.036>.
80. Konstantinou GN, Konstantinou GN. *Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis*. Clin Transl Allergy. 2019; 9: 42. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0278-3>.
81. Kovalkova E, Fomina D, Borzova E, et al. *Comorbid Inducible Urticaria Is Linked to Non-Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: CURE Insights*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024; 12(2): 482-490.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.11.029>.
82. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. *Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients*. J Am Acad Dermatol. 2001; 45(3): 387–91. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.116217>.
83. Kubo M. *Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation*. Immunol Rev. 2017; 278(1): 162–72. <https://doi.org/10.1111/imr.12557>.
84. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. *Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course*. J Dermatol. 2007; 34(5): 294–301. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2007.00276.x>.
85. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, et al. *Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy*. Br J Dermatol. 2016; 174(5): 996–1004. <https://doi.org/10.1111/bjd.14470>.

86. Lee N, Lee JD, Lee HY, et al. *Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010-2014*. Allergy Asthma Immunol Res. 2017; 9(5): 438–45. <https://doi.org/10.4168/aaair.2017.9.5.438>.
87. Liang H-E, Reinhardt RL, Bando JK, et al. *Divergent expression patterns of IL-4 and IL-13 define unique functions in allergic immunity*. Nat Immunol. 2011; 13(1): 58–66. <https://doi.org/10.1038/ni.2182>.
88. MacGlashan D, Saini S, Schroeder JT. *Response of peripheral blood basophils in subjects with chronic spontaneous urticaria during treatment with omalizumab*. J Allergy Clin Immunol. 2021; 147(6): 2295-2304.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.02.039>.
89. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, et al. *Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test*. Am J Med Sci. 2010; 339(6): 504–8. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181db6ed5>.
90. Maurer M, Magerl M. *Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives*. J Dtsch Dermatol Ges. 2011; 9(2): 99–107. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07546.x>.
91. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. *Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report*. Allergy. 2011; 66(3): 317–30. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x>.
92. Maurer M, Magerl M, Metz M, et al. *Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema*. Allergy. 2013; 68(6): 816–9. <https://doi.org/10.1111/all.12153>.
93. Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. *ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice*. Br J Dermatol. 2016; 174(4): 892–4. <https://doi.org/10.1111/bjd.14203>.
94. Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. *H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicenter real-life AWARE study*. Clin Exp Allergy. 2017; 47(5): 684–92. <https://doi.org/10.1111/cea.12900>.
95. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, et al. *The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU*. Allergy. 2017; 72(12): 2005–16. <https://doi.org/10.1111/all.13209>.
96. Maurer M, Raap U, Staubach P, et al. *Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria: 1-year data from the AWARE study*. Clin Exp Allergy. 2019; 49(5): 655–62. <https://doi.org/10.1111/cea.13309>.
97. Maurer M, Costa C, Gimenez Arnau A, et al. *Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from the AWARE study*. Clin Exp Allergy. 2020; 50(10): 1166–75. <https://doi.org/10.1111/cea.13716>.
98. Maurer M, Giménez-Arnau A, Ensina LF, et al. *Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE study 2-year results*. World Allergy Organ J. 2020; 13(9): 100460. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100460>.
99. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. *Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020*. Int Arch Allergy Immunol. 2020; 181(5): 321–33. <https://doi.org/10.1159/000507218>.

100. Maurer M, Casale TB, Saini SS, et al. *Dupilumab Reduces Urticaria Activity, Itch, and Hives in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria Regardless of Baseline Serum Immunoglobulin E Levels*. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024; 14(9): 2427–41. <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01231-y>.
101. McLeod JJA, Baker B, Ryan JJ. *Mast cell production and response to IL-4 and IL-13*. *Cytokine*. 2015; 75(1): 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.019>.
102. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, et al. *The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria - What to Test and Why*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(6): 2274–83. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.049>.
103. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. *How to assess disease activity in patients with chronic urticaria?* *Allergy*. 2008; 63(6): 777–80. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01726.x>.
104. Nassif A. *Is chronic urticaria an atopic condition?* *Eur J Dermatol*. 2007; 17(6): 545–6. <https://doi.org/10.1684/ejd.2007.0279>.
105. Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, et al. *Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test*. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(6): 1710–1713.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.050>.
106. Olbrich H, Sadik CD, Ludwig RJ, et al. *Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review*. *Biomolecules*. 2023; 13(4): 634. <https://doi.org/10.3390/biom13040634>.
107. Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. *Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 161(3): 197–204. <https://doi.org/10.1159/000346896>.
108. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, et al. *Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis*. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54(1): 88–101. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8628-1>.
109. Robert Koch Institut RKI. *Bedeutung von Zytokinbestimmungen in der umweltmedizinischen Praxis. Mitteilung der Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin"*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2004; 47(1): 73–9. <https://doi.org/10.1007/s00103-003-0758-3>.
110. Saini SS. *Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis*. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34(1): 33–52. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2013.09.012>.
111. Saini SS, Kaplan AP. *Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(4): 1097–106. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.013>.
112. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: April 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.
113. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: April 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.
114. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). *Berechnung zur Epidemiologie und Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet CSU (ab 12 Jahren), Data on file*. 2026.

115. Schroeder JT. *Basophils beyond effector cells of allergic inflammation*. Adv Immunol. 2009; 101(1): 123–61. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)01004-3](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)01004-3).
116. Shalom G, Magen E, Dreier J, et al. *Chronic urticaria and atopic disorders: a cross-sectional study of 11 271 patients*. Br J Dermatol. 2017; 177(4): e96–e97. <https://doi.org/10.1111/bjd.15347>.
117. Sheikh J. *Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they?* Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005; 5(5): 403–7. <https://doi.org/10.1097/01.all.0000182540.45348.bc>.
118. Sokol CL, Medzhitov R. *Role of basophils in the initiation of Th2 responses*. Curr Opin Immunol. 2010; 22(1): 73–7. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.01.012>.
119. Spertini F, Ballmer-Weber B, Bircher AJ, et al. *Urtikariamanagement in der Grundversorgung*. Swiss Med Forum. 2017; 17(32): 660–4. <https://doi.org/10.4414/smf.2017.03040>.
120. Statistisches Bundesamt Deutschland. *Bevölkerung - Mitten im demografischen Wandel* [online]. 2025 [Zugriff: 09.04.2026]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/_inhalt.html.
121. Statistisches Bundesamt Deutschland. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; Ergebnisse der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2024)* [online]. 2026 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002>.
122. Staubach P, Dechene M, Metz M, et al. *High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria*. Acta Derm Venereol. 2011; 91(5): 557–61. <https://doi.org/10.2340/00015555-1109>.
123. Staubach P, Mann C, Peveling-Oberhag A, et al. *Epidemiologie der Urtikaria bei Kindern in Deutschland*. J Dtsch Dermatol Ges. 2021; 19(7): 1013–20. https://doi.org/10.1111/ddg.14485_g.
124. Stepaniuk P, Kan M, Kanani A. *Natural history, prognostic factors and patient perceived response to treatment in chronic spontaneous urticaria*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020; 16(63): 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00459-5>.
125. Stull D, McBride D, Tian H, et al. *Analysis of disease activity categories in chronic spontaneous/idiopathic urticaria*. Br J Dermatol. 2017; 177(4): 1093–101. <https://doi.org/10.1111/bjd.15454>.
126. Takeda T, Sakurai Y, Takahagi S, et al. *Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria*. Allergy. 2011; 66(3): 428–33. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02506.x>.
127. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, et al. *Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence*. JAMA Dermatol. 2019; 155(1): 29–38. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3447>.
128. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. *Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria*. Allergy. 1997; 52(3): 312–6. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb00996.x>.

129. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. *Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients*. Allergy. 2004; 59(8): 869–73. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00473.x>.
130. Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al. *Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. J Am Acad Dermatol. 2006; 55(4): 705–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.04.078>.
131. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, et al. *Chronische Urtikaria. Prävalenz, Verlauf, Prognosefaktoren und Folgen*. Hautarzt. 2010; 61(9): 750–7. <https://doi.org/10.1007/s00105-010-1933-8>.
132. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. *Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score*. Allergy. 2013; 68(9): 1185–92. <https://doi.org/10.1111/all.12209>.
133. Weller K, Viehmann K, Bräutigam M, et al. *Management of chronic spontaneous urticaria in real life - in accordance with the guidelines? A cross-sectional physician-based survey study*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27(1): 43–50. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x>.
134. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. *Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control*. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133(5): 1365-72, 1372.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1076>.
135. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, et al. *The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference*. Allergy. 2016; 71(8): 1203–9. <https://doi.org/10.1111/all.12900>.
136. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. *Validation of the Angioedema Control Test (AECT) - A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020; 8(6): 2050-2057.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.038>.
137. Weller K, Maurer M, Bauer A, et al. *Epidemiology, comorbidities, and healthcare utilization of patients with chronic urticaria in Germany*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022; 36(1): 91–9. <https://doi.org/10.1111/jdv.17724>.
138. Wongjirattikarn R, Chaowattanapanit S, Foocharoen C, et al. *Factors Associated With Refractoriness to an Up to Fourfold Dosage of Antihistamines in Isolated Chronic Spontaneous Urticaria*. J Cutan Med Surg. 2022; 26(6): 593–9. <https://doi.org/10.1177/12034754221128819>.
139. Wynn TA. *Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies*. Nat Rev Immunol. 2015; 15(5): 271–82. <https://doi.org/10.1038/nri3831>.
140. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, et al. *TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction*. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109(4): 694–700. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.123236>.
141. Zazzali JL, Broder MS, Chang E, et al. *Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012; 108(2): 98–102. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2011.10.018>.

142. Zeng W, Xia J, Zeng Q. *Levels of serum inflammatory cytokines and their correlations with disease severity in patients with chronic spontaneous urticaria*. *Postepy Dermatol Alergol*. 2024; 41(1): 85–90. <https://doi.org/10.5114/ada.2024.135922>.
143. Zuberbier T, Balke M, Worm M, et al. *Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey*. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35(8): 869–73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x>.
144. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, et al. *Deutsche S3-Leitlinie zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria, adaptiert von der internationalen S3-Leitlinie; AWMF-Leitlinienregister (013-028)* [online]. 2022 [Zugriff: 09.04.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-028l_S3_Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria_2022-04.pdf.
145. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. *The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria*. *Allergy*. 2022; 77(3): 734–66. <https://doi.org/10.1111/all.15090>.
146. Zuberbier T, Abdul Hameed Ansari Z, Abdul Latiff AH, et al. *The International Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria*. *Allergy*. 2026(0): 1–51. <https://doi.org/10.1111/all.70210>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind 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 3-17 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 versus 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 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigen	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Erwachsene bzw. Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg			
		1-mal alle 2 Wochen, subkutan	26	1	26
		Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bis < 60 kg			
		1-mal alle 2 Wochen, subkutan	26	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Anti-IgE-Antikörper					
Omalizumab Fertigspritze	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	1-mal alle 4 Wochen, subkutan	13	1	13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
H1-Antihistaminika der 2. Generation					
Bilastin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Kontinuierlich: 1–4-mal täglich	365–1.460	1	365
Cetirizin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Kontinuierlich: 1–4-mal täglich	365–1.460	1	365
Desloratadin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Kontinuierlich: 1–4-mal täglich	365–1.460	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Ebastin Schmelztabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren ^a) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Kontinuierlich: 1–4-mal täglich	365–1.460	1	365
Fexofenadin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Kontinuierlich: 1–4-mal täglich	365–1.460	1	365
Levocetirizin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Kontinuierlich: 1–4-mal täglich	365–1.460	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Loratadin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Kontinuierlich: 1–4-mal täglich	365–1.460	1	365
Rupatadin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Kontinuierlich: 1–4-mal täglich	365–1.460	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> a: Laut Fachinformation liegen zur Wirksamkeit von Ebastin bei Urtikaria bei Patienten unter 18 Jahren bisher noch keine klinischen Erfahrungen vor. Angaben zur Dosierung werden deshalb ausschließlich für Erwachsene ab 18 Jahren gemacht [6]. CSU: Chronische spontane Urtikaria; IgE: Immunglobulin E					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab

Das Anwendungsgebiet von Dupilumab umfasst Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika

unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben [8, 9].

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Dupilumab in Tabelle 3-17 basieren auf den Fachinformationen von Dupixent® [8, 9]. Dementsprechend wird Dupilumab 1-mal alle 2 Wochen verabreicht, woraus sich 26 Behandlungen pro Patient pro Jahr ergeben. Bei Erwachsenen wird Dupilumab in einer Dosierung von 300 mg 1-mal alle 2 Wochen verabreicht. Dies trifft ebenfalls auf Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 60 kg zu. Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg bis < 60 kg erhalten eine Dosierung von 200 mg 1-mal alle 2 Wochen. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird eine kontinuierlich fortgesetzte Behandlung mit Dupilumab angenommen. Hochgerechnet auf ein Jahr (365 Tage) ergeben sich insgesamt 26 Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit Dupilumab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat kein Beratungsgespräch beim G-BA stattgefunden. Die zVT wurde gemäß den Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfo des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV hergeleitet (siehe Abschnitt 3.1) und umfasst Omalizumab in Kombination mit H1-Antihistaminika der 2. Generation, einschließlich der Möglichkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung in einer bis zur 4-fachen der für die Behandlung der Urtikaria zugelassenen Dosierung.

Dementsprechend wird im Folgenden die Summe der Kosten von Omalizumab und H1-Antihistaminika der 2. Generation dargestellt. Gemäß deutscher S3-Leitlinie sind die meisten, aber nicht alle der H1-Antihistaminika der 2. Generation für die Behandlung der Urtikaria getestet, und die Evidenz unterstützt die Anwendung von Bilastin, Cetirizin, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocetirizin, Loratadin und Rupatadin [15]. Daher werden diese H1-Antihistaminika bei der Kostendarstellung berücksichtigt.

Gemäß dem Behandlungspfad für die Diagnosestellung und Therapie in der Praxis von Termeer et al. sowie den Fachinformationen sind Bilastin, Desloratadin, Ebastin und Rupatadin für alle Urtikaria-Formen und Cetirizin, Fexofenadin, Levocetirizin und Loratadin für die CSU zugelassen [1, 2, 5–7, 11–14]. Unabhängig von den Vorbehandlungen können bei schwerer rezidivierender Urtikaria alle zugelassenen Antihistaminika entsprechend der Ausnahmeregelung der Arzneimittelrichtlinien (AMR) 16.4.5 zu Lasten der GKV verordnet werden [4]. Bei OTC-Präparaten sind dabei entweder die Diagnose oder „*Entsprechend Ausnahmeregelung AMR 16.4.5.*“ auf dem Kassenrezept zu vermerken [11].

Die Auswahl der aufgeführten H1-Antihistaminika der 2. Generation erfolgte anhand des wirtschaftlichsten Präparats. Da alle in der Leitlinie gelisteten H1-Antihistaminika der 2. Generation für das vorliegende Anwendungsgebiet verordnungsfähig sind, wurde die Wahl des jeweils wirtschaftlichsten Präparats unabhängig vom Status der Verschreibungspflicht

getroffen. Falls mehrere Wirkstoffe identifiziert werden konnten, erfolgte die Berechnung der Kosten exemplarisch nur für eines dieser Arzneimittel.

Anti-IgE-Antikörper

Omalizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Omalizumab basieren auf der Fachinformation von Omlyclo™ [3]. Dementsprechend wird Omalizumab 1-mal alle 4 Wochen verabreicht, woraus sich 13 Behandlungen pro Patient pro Jahr ergeben. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird eine kontinuierlich fortgesetzte Behandlung mit Omalizumab angenommen. Hochgerechnet auf ein Jahr (365 Tage) mit 52 Wochen ergeben sich insgesamt 13 Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit Omalizumab.

H1-Antihistaminika der 2. Generation

Die Gabe von H1-Antihistaminika erfolgt gemäß Fachinformationen oral [1, 2, 5–7, 12–14], kontinuierlich 1-mal täglich. Laut S3-Leitlinie zur CSU kann die zugelassene Standarddosis zur Behandlung der CSU im Rahmen einer *Off-Label*-Anwendung bis auf eine 4-fache Dosis erhöht werden [15]. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kosten der H1-Antihistaminika deshalb in der 1–4-fachen Dosierung dargestellt. Die 4-fache Dosierung stellt dabei die Obergrenze dar und ist zu Lasten der GKV verordnungsfähig, sofern eine Kostenübernahme bei der GKV beantragt und bestätigt wurde.

Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, kann die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein. Nachfolgend wird, sofern in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) mit 52 Wochen angenommen.

Bilastin

Bilastin wird kontinuierlich 1–4-mal täglich eingenommen [7], woraus sich 365–1.460 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen.

Cetirizin

Cetirizin wird kontinuierlich 1–4-mal täglich eingenommen [12], woraus sich 365–1.460 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen.

Desloratadin

Desloratadin wird kontinuierlich 1–4-mal täglich eingenommen [14], woraus sich 365–1.460 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen.

Ebastin

Ebastin wird kontinuierlich 1–4-mal täglich eingenommen [6], woraus sich 365–1.460 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen.

Fexofenadin

Fexofenadin wird kontinuierlich 1–4-mal täglich eingenommen [1], woraus sich 365–1.460 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen.

Levocetirizin

Levocetirizin wird kontinuierlich 1–4-mal täglich eingenommen [13], woraus sich 365–1.460 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen.

Loratadin

Loratadin wird kontinuierlich 1–4-mal täglich eingenommen [5], woraus sich 365–1.460 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen.

Rupatadin

Rupatadin wird kontinuierlich 1–4-mal täglich eingenommen [2], woraus sich 365–1.460 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigpen	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Erwachsene bzw. Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg		
		26	300 mg (≙ 1 Fertigspritze/-pen à 300 mg)	7.800 mg (≙ 4,33 Packungen mit 6 Fertigspritzen/-pens à 300 mg)
		Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bis < 60 kg		
		26	200 mg (≙ 1 Fertigspritze/-pen à 200 mg)	5.200 mg (≙ 4,33 Packungen mit 6 Fertigspritzen/-pens à 200 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Anti-IgE-Antikörper				
Omalizumab Fertigspritze	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	13	300 mg (≙ 2 Fertigspritzen à 150 mg)	3.900 mg (≙ 2,60 Packungen mit 10 Fertigspritzen à 150 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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)
H1-Antihistaminika der 2. Generation				
Bilastin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	365	20–80 mg ($\cong$ 1–4 Tabletten à 20 mg)	7.300–29.200 mg ($\cong$ 3,65–14,60 Packungen mit 100 Stk. à 20 mg)
Cetirizin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	365	10–40 mg ($\cong$ 1–4 Filmtabletten à 10 mg)	3.650–14.600 mg ($\cong$ 3,65–14,60 Packungen mit 100 Stk. à 10 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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)
Desloratadin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	365	5–20 mg ($\cong$ 1–4 Filmtabletten à 5 mg)	1.825–7.300 mg ($\cong$ 3,65–14,60 Packungen mit 100 Stk. à 5 mg)
Ebastin Schmelztabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren ^{a)}) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	365	10–40 mg ($\cong$ 1–4 Schmelztabletten à 10 mg)	3.650–14.600 mg ($\cong$ 3,65–14,60 Packungen mit 100 Stk. à 10 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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)
Fexofenadin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	365	180–720 mg ($\cong$ 1–4 Filmtabletten à 180 mg)	65.700–262.800 mg ($\cong$ 3,65–14,60 Packungen mit 100 Stk. à 180 mg)
Levocetirizin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	365	5–20 mg ($\cong$ 1–4 Filmtabletten à 5 mg)	1.825–7.300 mg ($\cong$ 3,65–14,60 Packungen mit 100 Stk. à 5 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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)
Loratadin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	365	10–40 mg ($\cong$ 1–4 Tabletten à 10 mg)	3.650–14.600 mg ($\cong$ 3,65–14,60 Packungen mit 100 Stk. à 10 mg)
Rupatadin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	365	10–40 mg ($\cong$ 1–4 Tabletten à 10 mg)	3.650–14.600 mg ($\cong$ 3,65–14,60 Packungen mit 100 Stk. à 10 mg)
a: Laut Fachinformation liegen zur Wirksamkeit von Ebastin bei Urtikaria bei Patienten unter 18 Jahren bisher noch keine klinischen Erfahrungen vor. Angaben zur Dosierung werden deshalb ausschließlich für Erwachsene ab 18 Jahren gemacht [6]. CSU: Chronische spontane Urtikaria; IgE: Immunglobulin E				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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).

Vorbemerkung

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben aus den Fachinformationen der aufgeführten Arzneimittel [1–3, 5–9, 12–14] und wurde mit den Angaben zur Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr aus Tabelle 3-17 zusammengeführt.

Zu bewertendes Arzneimittel***Dupilumab***

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe von Dupilumab wurden den Fachinformationen von Dupixent® entnommen [8, 9]. Die Anfangsdosis von 600 mg bzw. 400 mg wird hier nicht berücksichtigt, da sie nur 1-malig zu Behandlungsbeginn verabreicht wird. Dupilumab wird 1-mal alle 2 Wochen injiziert. Die empfohlene Dosis ist gewichtsabhängig und beträgt für Erwachsene pro Gabe 300 mg. Jugendliche mit einem Gewicht ≥ 60 kg erhalten ebenfalls pro Gabe 300 mg. Für Jugendliche mit einem Gewicht ≥ 30 kg bis < 60 kg beträgt die empfohlene Dosis 200 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt dies pro Erwachsenen bzw. Jugendlichen mit einem Gewicht ≥ 60 kg einen Verbrauch von 7.800 mg ($= 26 \text{ Behandlungen} \times 300 \text{ mg}$). Dies entspricht 26 Fertigspritzen bzw. Fertigpens à 300 mg. Bei einer Packung mit 6 Fertigspritzen bzw. Fertigpens ergibt dies 4,33 Packungen ($= 26 \text{ Behandlungen} \div 6 \text{ Stück}$) pro Patient pro Jahr. Für Jugendliche mit einem Gewicht ≥ 30 kg bis < 60 kg und einer empfohlenen Dosis pro Gabe von 200 mg ergibt dies hochgerechnet auf ein Jahr pro Patient einen Verbrauch von 5.200 mg ($= 26 \text{ Behandlungen} \times 200 \text{ mg}$). Dies entspricht 26 Fertigspritzen bzw. Fertigpens à 200 mg. Bei einer Packung mit 6 Fertigspritzen bzw. Fertigpens ergibt dies ebenso 4,33 Packungen ($= 26 \text{ Behandlungen} \div 6 \text{ Stück}$) pro Patient pro Jahr. Dabei fällt kein regelhafter Verwurf an, da jede Fertigspritze bzw. Fertigpen genau der benötigten Dosis entspricht und somit vollständig verwendet wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Anti-IgE-Antikörper******Omalizumab***

Die empfohlene Dosis Omalizumab beträgt 300 mg [3], verabreicht als 2 Fertigspritzen à 150 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 3.900 mg ($= 13 \text{ Behandlungen} \times 2 \times 150 \text{ mg}$), was 26 Fertigspritzen entspricht. Bei einer Packung mit 10 Fertigspritzen ergibt dies 2,60 Packungen ($= 26 \text{ Behandlungen} \div 10 \text{ Stück}$) pro Patient pro Jahr.

H1-Antihistaminika der 2. Generation***Bilastin***

Die empfohlene Dosis Bilastin beträgt täglich 20–80 mg [7], eingenommen als 1–4 Tabletten à 20 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 7.300–29.200 mg ($= 365 \text{ Behandlungen} \times 20\text{--}80 \text{ mg}$), was jeweils 365–1.460 Tabletten entspricht. Bei einer Packung mit 100 Stück ergibt dies 3,65–14,60 Packungen pro Patient pro Jahr.

Cetirizin

Die empfohlene Dosis Cetirizin beträgt täglich 10–40 mg [12], eingenommen als 1–4 Filmtabletten à 10 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 3.650–14.600 mg (= 365 Behandlungen × 10–40 mg), was jeweils 365–1.460 Filmtabletten entspricht. Bei einer Packung mit 100 Stück ergibt dies 3,65–14,60 Packungen pro Patient pro Jahr.

Desloratadin

Die empfohlene Dosis Desloratadin beträgt täglich 5–20 mg [14], eingenommen als 1–4 Filmtabletten à 5 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 1.825–7.300 mg (= 365 Behandlungen × 5–20 mg), was jeweils 365–1.460 Filmtabletten entspricht. Bei einer Packung mit 100 Stück ergibt dies 3,65–14,60 Packungen pro Patient pro Jahr.

Ebastin

Die empfohlene Dosis Ebastin beträgt täglich 10–40 mg [6]. Ebastin steht auf dem deutschen Markt in 2 Wirkstärken, 10 mg bzw. 20 mg, zur Verfügung, wovon jedoch nur die 10 mg Wirkstärke zur Behandlung der Urtikaria zugelassen ist. Bei einer empfohlenen Dosis von 10 – 40 mg pro Tag wird diese somit als 1–4 Schmelztabletten à 10 mg eingenommen. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 3.650–14.600 mg (= 365 Behandlungen × 10–40 mg), was jeweils 365–1.460 Schmelztabletten entspricht. Bei einer Packung mit 100 Stück ergibt dies 3,65–14,60 Packungen pro Patient pro Jahr.

Fexofenadin

Die empfohlene Dosis Fexofenadin beträgt täglich 180–720 mg [1]. Fexofenadin steht auf dem deutschen Markt in 2 Wirkstärken, 120 mg bzw. 180 mg, zur Verfügung, wovon jedoch nur die 180 mg Wirkstärke zur Behandlung der CSU zugelassen ist. Bei einer empfohlenen Dosis von 180–720 mg pro Tag wird diese somit als 1–4 Filmtabletten à 180 mg eingenommen. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 65.700–262.800 mg (= 365 Behandlungen × 180–720 mg), was jeweils 365–1.460 Filmtabletten entspricht. Bei einer Packung mit 100 Stück ergibt dies 3,65–14,60 Packungen pro Patient pro Jahr.

Levocetirizin

Die empfohlene Dosis Levocetirizin beträgt täglich 5–20 mg [13], eingenommen als 1–4 Filmtabletten à 5 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 1.825–7.300 mg (= 365 Behandlungen × 5–20 mg), was jeweils 365–1.460 Filmtabletten entspricht. Bei einer Packung mit 100 Stück ergibt dies 3,65–14,60 Packungen pro Patient pro Jahr.

Loratadin

Die empfohlene Dosis Loratadin beträgt täglich 10–40 mg [5], eingenommen als 1–4 Tabletten à 10 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 3.650–14.600 mg (= 365 Behandlungen × 10–40 mg), was jeweils 365–1.460 Tabletten entspricht. Bei einer Packung mit 100 Stück ergibt dies 3,65–14,60 Packungen pro Patient pro Jahr.

Rupatadin

Die empfohlene Dosis Rupatadin beträgt täglich 10–40 mg [2], eingenommen als 1–4 Tabletten à 10 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 3.650–14.600 mg (= 365 Behandlungen × 10–40 mg), was jeweils 365–1.460 Tabletten entspricht. Bei einer Packung mit 100 Stück ergibt dies 3,65–14,60 Packungen pro Patient pro Jahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigpen	PZN: 14350181 Dupixent®, [2 ml = 300 mg] 150 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen 6 Stk. (N3) AVP: 3.886,33 €	3.665,90 € [1,77 € ^a ; 218,66 € ^b]
	PZN: 12727291 Dupixent®, [2 ml = 300 mg] 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Stk. (N3) AVP: 3.886,33 €	3.665,90 € [1,77 € ^a ; 218,66 € ^b]
	PZN: 14350169 Dupixent®, [1,14 ml = 200 mg] 175 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen 6 Stk. (N3) AVP: 3.886,33 €	3.665,90 € [1,77 € ^a ; 218,66 € ^b]
	PZN: 14350123 Dupixent®, [1,14 ml = 200 mg] 175 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Stk. (N3) AVP: 3.886,33 €	3.665,90 € [1,77 € ^a ; 218,66 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Anti-IgE-Antikörper		
Omalizumab Fertigspritze	PZN: 19203289 Omyclo™ 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 10 Stk. (N3) AVP: 4.172,18 €	3.935,43 € [1,77 € ^a ; 234,98 € ^b]
H1-Antihistaminika der 2. Generation		
Bilastin Tabletten	PZN: 19767388 Bilastin PUREN 20 mg Tabletten 100 Stk. (N3) AVP: 27,99 €	25,73 € [1,40 € ^c ; 0,86 € ^b]
Cetirizin Filmdabletten	PZN: 03738203 Zyrtec® 10 mg Filmdabletten 100 Stk. (N3) AVP: 71,44 € (FB: 25,57 €)	20,27 € [1,28 € ^c ; 4,02 € ^f]
Desloratadin Filmdabletten	PZN: 17145955 Desloratadin ADGC 5 mg Filmdabletten 100 Stk. (N3) AVP: 26,98 €	21,61 € [1,35 € ^c ; 4,02 € ^{b, d, e}]

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
Ebastin Schmelztabletten	PZN: 16824594 Ebastin Micro Labs 10 mg Schmelztabletten 100 Stk. (N3) AVP: 36,57 € (FB: 42,29 €)	40,52 € [1,77 € ^a]
Fexofenadin Filmtabletten	PZN: 08540345 Telfast® 180 mg Filmtabletten 100 Stk. (N3) AVP: 105,03 € (FB: 51,49 €)	42,31 € [1,77 € ^a ; 7,41 € ^f]
Levocetirizin Filmtabletten	PZN: 18082955 LEVOCETIRIZIN ADGC 5 mg Filmtabletten 100 Stk. (N3) AVP: 21,98 €	16,84 € [1,10 € ^c ; 4,04 € ^{b, d, e}]
Loratadin Tabletten	PZN: 07224435 Lorano® akut 10 mg Tabletten 100 Stk. (N3) AVP: 43,23 € (FB: 25,57 €)	21,98 € [1,28 € ^c ; 2,31 € ^f]
Rupatadin Tabletten	PZN: 13247908 Rupatadin Bluefish 10 mg Tabletten 100 Stk. (N3) AVP: 44,39 € (FB: 48,11 €)	46,34 € [1,77 € ^a]
Stand Lauer-Taxe: 15.03.2026 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 5 % des für den Versicherten maßgeblichen Arzneimittelabgabepreises für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel d: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V e: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V f: Bei der standardisierten Kostenberechnung wurde bei Festbetragsarzneimitteln standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag ein 10 %-iger Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, wenn dieser in der Lauer-Taxe aufgeführt ist. AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-19 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) bzw. Festbeträge (FB) (jeweils inklusive 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT ab. Sofern zutreffend, wurden dabei berücksichtigt:

- der Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1a SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel; 5 % des für den Versicherten maßgeblichen Arzneimittelabgabepreises für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- der Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Absatz 3b SGB V (+ 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel),
- der Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 3a SGB V (Preismoratorium) und
- bei Festbetragsarzneimitteln zusätzlich zum Apothekenabschlag ein 10 %-iger Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3b SGB V – nur dann, wenn dieser in der Lauer-Taxe aufgeführt ist.

Die genannten Abschläge werden, sofern zutreffend, jeweils vom AVP bzw. FB subtrahiert. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird jeweils die Packung verwendet, welche den minimalen und den maximalen Jahresverbrauch am kostengünstigsten abbildet. In Tabelle 3-19 werden nur verkehrsfähige Packungen aufgeführt, die sich im Vertrieb befinden und die nach der Packungsgrößenverordnung erstattungsfähig sind. (Re-)Importe werden nicht berücksichtigt. Die Preise der aufgeführten Arzneimittel wurden am 13. März 2026 aus der Lauer-Taxe abgerufen. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers lagen keine Änderungen der Abgabepreise der pharmazeutischen Unternehmer und damit verbundene Änderungen des AVP vor. Ebenfalls lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers keine Änderungen der FB vor.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zVT

Tabelle 3-20: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertipens	Erwachsene bzw. Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg			
	Dupixent® 300 mg Fertigspritzen	3.665,90 €	26 Fertigspritzen (4,33 Packungen)	15.885,57 €
	Dupixent® 300 mg Fertipens	3.665,90 €	26 Fertipens (4,33 Packungen)	15.885,57 €
	Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bis < 60 kg			
	Dupixent® 200 mg Fertigspritzen	3.665,90 €	26 Fertigspritzen (4,33 Packungen)	15.885,57 €
	Dupixent® 200 mg Fertipens	3.665,90 €	26 Fertipens (4,33 Packungen)	15.885,57 €
Arzneimittelkosten Dupilumab				15.885,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Anti-IgE-Antikörper				
Omalizumab Fertigspritze	Omlyclo™ 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	3.935,43 €	26 Fertigspritzen (2,60 Packungen)	10.232,12 €
Arzneimittelkosten Omalizumab				10.232,12 €
H1-Antihistaminika der 2. Generation				
Bilastin Tabletten	Bilastin PUREN 20 mg Tabletten	25,73 €	365–1.460 Tabletten (3,65–14,60 Packungen)	93,91–375,66 €
Cetirizin Filmtabletten	Zyrtec® 10 mg Filmtabletten	20,27 €	365–1.460 Tabletten (3,65–14,60 Packungen)	73,99–295,94 €
Desloratadin Filmtabletten	Desloratadin ADGC 5 mg Filmtabletten	21,61 €	365–1.460 Tabletten (3,65–14,60 Packungen)	78,88–315,51 €
Ebastin Schmelztabletten	Ebastin Micro Labs 10 mg Schmelztabletten	40,52 €	365–1.460 Tabletten (3,65–14,60 Packungen)	147,90–591,59 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Fexofenadin Filmtabletten	Telfast® 180 mg Filmtabletten	42,31 €	365–1.460 Tabletten (3,65–14,60 Packungen)	154,43–617,73 €
Levocetirizin Filmtabletten	LEVOCETIRIZIN ADGC 5 mg Filmtabletten	16,84 €	365–1.460 Tabletten (3,65–14,60 Packungen)	61,47–245,86 €
Loratadin Tabletten	Lorano® akut 10 mg Tabletten	21,98 €	365–1.460 Tabletten (3,65–14,60 Packungen)	80,23–320,91 €
Rupatadin Tabletten	Rupatadin Bluefish 10 mg Tabletten	46,34 €	365–1.460 Tabletten (3,65–14,60 Packungen)	169,14–676,56 €
Arzneimittelkosten H1-Antihistaminika der 2. Generation				61,47–676,56 €
Summe Arzneimittelkosten (Omalizumab in Kombination mit H1-Antihistaminika der 2. Generation)				10.293,59–10.908,68 €
a: Hierbei handelt es sich um eine Angabe gerundeter Anzahl Packungen. Es wird mit der ungerundeten Anzahl weitergerechnet. Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi [10]				

Zur Berechnung der in Tabelle 3-20 aufgeführten Arzneimittelkosten wurde zuerst mit Hilfe des Jahresverbrauchs die jeweils notwendige Anzahl an Packungen ermittelt. Sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT wurde für die Berechnung die ungerundete Anzahl an Packungen verwendet. Aus der Anzahl der pro Jahr benötigten Packungen und der Kosten pro Packung abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnet. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren. Da die Behandlung mit Omalizumab gemäß Zulassung stets als Zusatztherapie vorgesehen ist [3], sind zusätzlich zu den Kosten für Omalizumab auch die Kosten für die tägliche Weiterbehandlung mit H1-Antihistaminika zu berücksichtigen.

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 3-21 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 3-21: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigpen	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Erwachsene bzw. Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg		
		Keine	Keine	Keine
		Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bis < 60 kg		
		Keine	Keine	Keine

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Anti-IgE-Antikörper				
Omalizumab Fertigspritze	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine	Keine
H1-Antihistaminika der 2. Generation				
Bilastin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine	Keine
Cetirizin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine	Keine

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
Desloratadin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine	Keine
Ebastin Schmelztabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren ^a) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine	Keine
Fexofenadin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine	Keine

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
Levocetirizin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine	Keine
Loratadin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine	Keine
Rupatadin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine	Keine
a: Laut Fachinformation liegen zur Wirksamkeit von Ebastin bei Urtikaria bei Patienten unter 18 Jahren bisher noch keine klinischen Erfahrungen vor. Angaben zur Dosierung werden deshalb ausschließlich für Erwachsene ab 18 Jahren gemacht [6]. CSU: Chronische spontane Urtikaria; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IgE: Immunglobulin E				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Gemäß den Fachinformationen von Dupixent® sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Gabe von Dupilumab erforderlich [8, 9].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Den jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe Omalizumab, Bilastin, Cetirizin, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocetirizin, Loratadin und Rupatadin ist zu entnehmen, dass keine zusätzlichen GKV-Leistungen bei der Gabe der jeweiligen Arzneimittel anfallen [1–3, 5–7, 12–14].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Keine
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie in Tabelle 3-22 dargestellt, fallen weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zVT zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (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 3-23: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigpen	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Erwachsene bzw. Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg	
		Keine	Keine
		Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bis < 60 kg	
		Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Anti-IgE-Antikörper			
Omalizumab Fertigspritze	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine
H1-Antihistaminika der 2. Generation			
Bilastin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine

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
Cetirizin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine
Desloratadin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine
Ebastin Schmelztabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren ^a) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine
Fexofenadin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine
Levocetirizin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine

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
Loratadin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine
Rupatadin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Keine	Keine
a: Laut Fachinformation liegen zur Wirksamkeit von Ebastin bei Urtikaria bei Patienten unter 18 Jahren bisher noch keine klinischen Erfahrungen vor. Angaben zur Dosierung werden deshalb ausschließlich für Erwachsene ab 18 Jahren gemacht [6]. CSU: Chronische spontane Urtikaria; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IgE: Immunglobulin E			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 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. 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 3-24: 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 beziehungsweise 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigpen	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Erwachsene bzw. Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg			
		15.885,57 €	Keine	Keine	15.885,57 €
		Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bis < 60 kg			
		15.885,57 €	Keine	Keine	15.885,57 €
Jahrestherapiekosten Dupilumab					15.885,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Anti-IgE-Antikörper					
Omalizumab Fertigspritze	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	10.232,12 €	Keine	Keine	10.232,12 €
Jahrestherapiekosten Omalizumab					10.232,12 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
H1-Antihistaminika der 2. Generation					
Bilastin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	93,91–375,66 €	Keine	Keine	93,91–375,66 €
Cetirizin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	73,99–295,94 €	Keine	Keine	73,99–295,94 €
Desloratadin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	78,88–315,51 €	Keine	Keine	78,88–315,51 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Ebastin Schmelztabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren ^{a)}) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	147,90–591,59 €	Keine	Keine	147,90–591,59 €
Fexofenadin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	154,43–617,73 €	Keine	Keine	154,43–617,73 €
Levocetirizin Filmtabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	61,47–245,86 €	Keine	Keine	61,47–245,86 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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
Loratadin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	80,23–320,91 €	Keine	Keine	80,23–320,91 €
Rupatadin Tabletten	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	169,14–676,56 €	Keine	Keine	169,14–676,56 €
Jahrestherapiekosten H1-Antihistaminika der 2. Generation					61,47–676,56 €
Summe Jahrestherapiekosten (Omalizumab in Kombination mit H1-Antihistaminika der 2. Generation)					10.293,59–10.908,68 €
a: Laut Fachinformation liegen zur Wirksamkeit von Ebastin bei Urtikaria bei Patienten unter 18 Jahren bisher noch keine klinischen Erfahrungen vor. Angaben zur Dosierung werden deshalb ausschließlich für Erwachsene ab 18 Jahren gemacht [6]. CSU: Chronische spontane Urtikaria; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IgE: Immunglobulin E Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi [10]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, 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.

Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets

Die im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab betrifft die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren), die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben. Weitere Anwendungsgebiete von Dupilumab in der relevanten Altersgruppe sind:

- mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- *Add-on*-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (*Fractional Exhaled Nitric Oxide*, FeNO), das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide (*Inhaled Corticosteroid*, ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel nur unzureichend kontrolliert ist
- *Add-on*-Therapie mit intranasalen Corticosteroiden bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (*Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*, CRSwNP), die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann
- mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- eosinophile Ösophagitis (*Eosinophilic Esophagitis*, EoE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt
- *Add-on*-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD), die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (*Long-acting Beta2-Agonist*, LABA) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (*Long-acting Muscarinic*

Receptor Antagonist, LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinations-therapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist

Bis zur Zulassung von Dupilumab gab es mit Omalizumab lediglich eine zugelassene Systemtherapie für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit CSU im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund mangelnder Therapiealternativen ist daher davon auszugehen, dass Dupilumab eine zentrale Rolle im Versorgungsalltag dieses Patientenkollektivs einnehmen wird.

Erkrankungen mit zugrunde liegender Typ-2-Inflammation treten häufig als Komorbiditäten auf. Es ist demnach davon auszugehen, dass ein nicht bezifferbarer Anteil der CSU-Patienten gleichzeitig aufgrund von Komorbiditäten eine Indikation für eine Dupilumab-Behandlung aufweisen. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet CSU ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl gesetzlich versicherter Patienten in der Zielpopulation.

Kontraindikation

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels [8, 9]. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere CSU bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl gesetzlich versicherter Patienten in der Zielpopulation.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Dupilumab wird zur Behandlung von Kindern ab 6 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit Asthma, zur Behandlung von Kindern ab 6 Monaten, Jugendlichen und Erwachsenen mit atopischer Dermatitis, zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr, Jugendlichen und Erwachsenen mit EoE und außerdem zur Behandlung von Erwachsenen mit CRSwNP, PN oder COPD eingesetzt. Da diese Erkrankungen regelhaft ambulant behandelt werden, kann der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich mit Dupilumab behandelt werden, als vernachlässigbar eingeschätzt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen 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 Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie der zVT zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen. Die relevanten Informationen zu Behandlungsmodus, Behandlungsdauer und Verbrauch pro Gabe bzw. pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt worden [1–3, 5–9, 12–14]. Die Angaben wurden am 13.03.2026 aktualisiert.

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. A. Nattermann & Cie. GmbH. Fachinformation Telfast® 180 mg; Stand: Februar 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. Bluefish Pharmaceuticals AB. Fachinformation Rupatadin Bluefish 10 mg Tabletten; Stand: Januar 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
3. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Omlyclo™ 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Omlyclo™ 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze /

- Omlyclo™ 150 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: November 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie. Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht); Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 9. Mai 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 26.03.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1011/AM-RL-I-OTC-2025-05-09.pdf>.
 5. Hexal AG. *Fachinformation Lorano® akut; Stand: Mai 2018* [online]. 2018 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
 6. Micro Labs GmbH. *Fachinformation Ebastin Micro Labs 10 mg Schmelztabletten; Stand: Juni 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
 7. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. *Fachinformation Bilastin PUREN 20 mg Tabletten; Stand: August 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
 8. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: April 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.
 9. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: April 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.
 10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). *Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Data on file.* 2026.
 11. Termeer C, Staubach P, Kurzen H, et al. *Chronic spontaneous urticaria - a management pathway for patients with chronic spontaneous urticaria.* J Dtsch Dermatol Ges. 2015; 13(5): 419–28. <https://doi.org/10.1111/ddg.12633>.
 12. UCB Pharma GmbH. *Fachinformation Zyrtec® 10 mg Filmtabletten; Stand: Januar 2024* [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
 13. Zentiva Pharma GmbH. *Fachinformation LEVOCETIRIZIN ADGC 5 mg Filmtabletten; Stand: November 2022* [online]. 2022 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
 14. Zentiva Pharma GmbH. *Fachinformation DESLORATADIN ADGC 5 mg Filmtabletten; Stand: Februar 2024* [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: www.fachinfo.de.
 15. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, et al. *Deutsche S3-Leitlinie zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria, adaptiert von der internationalen S3-Leitlinie; AWMF-Leitlinienregister (013-028)* [online]. 2022 [Zugriff: 09.04.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0281_S3_Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria_2022-04.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Dupixent® sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen. Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Dupixent® entnommen [2, 4, 5].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist.

Dosierung bei Patienten mit CSU

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei erwachsenen Patienten ist eine Anfangsdosis von 600 mg (2 Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen.

Kinder und Jugendliche (6–17 Jahre)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern und Jugendlichen von 6–17 Jahre ist in Tabelle 3-25 angegeben.

Tabelle 3-25: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen von 6–17 Jahre^a mit CSU

Körpergewicht	Anfangsdosis	Folgedosen
15 kg bis < 30 kg	300 mg (eine Injektion zu 300 mg) an Tag 1, gefolgt von weiteren 300 mg an Tag 15	300 mg alle 4 Wochen, beginnend 4 Wochen nach der Tag-15-Dosis
30 kg bis < 60 kg	400 mg (2 Injektionen zu je 200 mg)	200 mg alle 2 Wochen
≥ 60 kg	600 mg (2 Injektionen zu je 300 mg)	300 mg alle 2 Wochen
a: Für Patienten mit einem Körpergewicht von 5 bis < 15 kg beträgt die empfohlene Dosierung 200 mg alle 4 Wochen.		

Eine Gabe über 24 Wochen hinaus wurde bei CSU nicht untersucht. Nach 24 Wochen sollte die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CSU ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Versäumte Dosen

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor.

Körpergewicht

Für Patienten mit Asthma und EoE ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis, CRSwNP, PN, COPD oder CSU wird keine körpergewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern < 2 Jahren mit CSU sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der Dupilumab-Fertigpen ist für die Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren bestimmt. Die Dupilumab-Fertigspritze ist für die Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Monaten bestimmt. Der Dupilumab-Fertigpen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren bestimmt.

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

Jede Fertigspritze bzw. jeder Fertigpen ist nur zur 1-maligen Anwendung bestimmt.

Bei Indikationen, die eine Anfangsdosis von 400 mg bzw. 600 mg benötigen, sind 2 Injektionen zu je 200 mg bzw. 300 mg Dupilumab an 2 unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Es ist zu vermeiden, Dupilumab in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen oder in Hautstellen mit blauen Flecken zu injizieren.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den am Ende der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist. Bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird empfohlen, Dupilumab durch einen Erwachsenen oder unter dessen Aufsicht zu verabreichen.

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.

Akute Asthma- oder COPD-Exazerbationen

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

Corticosteroide

Es wird empfohlen, systemische, topische oder inhalative Corticosteroide nach Einleitung der Therapie mit Dupilumab nicht abrupt abzusetzen. Eine Verringerung der Corticosteroiddosis, sofern angemessen, sollte schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Eine solche Dosisreduktion kann mit systemischen Entzugssymptomen einhergehen und/oder Krankheiten demaskieren, die zuvor durch die systemische Corticosteroidtherapie unterdrückt wurden.

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Corticosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf OCS eingestellt sind, berücksichtigt werden.

Überempfindlichkeit

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, ist die Anwendung von Dupilumab sofort zu beenden und eine geeignete Therapie einzuleiten. Es wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitsähnlicher Reaktion berichtet. Anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme traten innerhalb von Minuten bis zu 7 Tagen nach Injektion von Dupilumab auf.

Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

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

Helminthose

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

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

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

Die Patienten sind anzuweisen, neu auftretende oder sich verschlechternde Augensymptome ihrem Arzt mitzuteilen. Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, oder Anzeichen oder Symptome, die auf eine Keratitis hindeuten, sollten sich gegebenenfalls einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen.

Patienten mit komorbidem Asthma

Patienten, die mit Dupilumab behandelt werden und die gleichzeitig ein komorbidest Asthma haben, sind anzuweisen, ihre Asthmabehandlung ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anzupassen noch abzusetzen. Nach dem Absetzen von Dupilumab sind Patienten mit einem komorbidest Asthma sorgfältig zu überwachen.

Impfungen

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

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 200- bzw. 300-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Polysorbat 80 (E 433)

Dieses Arzneimittel enthält 2,28 mg Polysorbat 80 pro 200-mg-Dosis (1,14 ml) bzw. 4 mg Polysorbat 80 pro 300-mg-Dosis (2 ml). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang 1-mal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer 12-wöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem TdaP-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden 4 Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen sowohl auf den Tetanus-Impfstoff als auch auf den Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff waren im Dupilumab-Arm ähnlich wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden.

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dupilumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Dupilumab darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

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

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den bei der Behandlung von atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP auftretenden häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Schwellung), Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Arthralgie, oraler Herpes und Eosinophilie. Bei der Behandlung von EoE, COPD und CSU wurden als weitere Nebenwirkung Blutergüsse oder Hämatom an der Injektionsstelle berichtet. Bei der Behandlung von COPD und CSU wurden als weitere Nebenwirkungen Induration an der Injektionsstelle und Dermatitis an der Injektionsstelle berichtet. Als weitere Nebenwirkung wurde Ausschlag an der Injektionsstelle bei COPD berichtet. In seltenen Fällen wurde von Serumkrankheit, serumkrankheitsähnlicher Reaktion, anaphylaktischer Reaktion und ulzerativer Keratitis berichtet.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die in Tabelle 3-26 dargestellten Sicherheitsdaten zu Dupilumab stammen überwiegend von 12 randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP. Diese Studien, an denen während des kontrollierten Behandlungszeitraums 4.206 Patienten teilnahmen, die Dupilumab erhielten, und 2.326 Patienten, die Placebo erhielten, sind repräsentativ für das Gesamtsicherheitsprofil von Dupilumab.

In Tabelle 3-26 sind die in den klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden Kategorien aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-26: Liste der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Konjunktivitis* Oraler Herpes*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Selten	Angioödem [#] Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit Serumkrankheitsähnliche Reaktion
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich Selten	Konjunktivitis, allergisch* Keratitis* [#] Blepharitis* [†] Augenjucken* [†] Trockenes Auge* [†] Ulzerative Keratitis* ^{†#}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Ausschlag im Gesicht [#]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie [#]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz, Schwellung und Blutergüsse)

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
* Augenerkrankungen und oraler Herpes traten hauptsächlich in den Studien zu atopischer Dermatitis auf. † In den Studien zu atopischer Dermatitis traten Augenjucken, Blepharitis und trockenes Auge häufig auf, ulzerative Keratitis gelegentlich. # Aus Berichten nach Markteinführung. MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Nach Anwendung von Dupilumab wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitsähnlicher Reaktion berichtet.

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Konjunktivitis und Keratitis traten häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab im Vergleich zu Placebo in den Studien zu atopischer Dermatitis erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis oder Keratitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. In der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie zu atopischer Dermatitis (AD-1225) blieben über 5 Jahre die entsprechenden Raten an Konjunktivitis und Keratitis zu denen im Dupilumab-Arm der placebokontrollierten Studien zu atopischer Dermatitis vergleichbar.

Bei Patienten mit Asthma und COPD war die Häufigkeit einer Konjunktivitis oder Keratitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Bei Patienten mit CRSwNP und PN war die Häufigkeit einer Konjunktivitis unter Dupilumab höher als unter Placebo, jedoch geringer als bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Bei den Patienten mit EoE und CSU war die Häufigkeit einer Konjunktivitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. In den Entwicklungsprogrammen für CRSwNP, PN, EoE und CSU wurden keine Fälle von Keratitis berichtet.

Eczema herpeticum

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupilumab-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei < 1 %. In der 52-wöchigen Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen mit Dupilumab + topischen Corticosteroiden (*Topical Corticosteroid*, TCS) wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupilumab + TCS behandelten Gruppe bei 0,2 % der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9 %. Diese Raten blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 5 Jahre konstant.

Eosinophilie

In den Anwendungsgebieten atopische Dermatitis, Asthma, CRSwNP, COPD und CSU kam es bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, im Schnitt zu einem größeren initialen

Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der *Baseline* (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die Eosinophilenzahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück und erreichten in der unverblindeten Verlängerungsstudie zu Asthma (TRAVERSE) wieder die Ausgangswerte. Der mittlere Eosinophilen Spiegel im Blut sank bis Woche 20 unter den Ausgangswert und wurde in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) bis zu 5 Jahre aufrechterhalten. Im Vergleich zu Placebo wurde bei PN (Studien PRIME und PRIME2) kein Anstieg der mittleren Eosinophilenzahlen im Blut beobachtet. Bei EoE und COPD (BOREAS und NOTUS) gingen während der Studienbehandlung die mittleren und medianen Eosinophilenzahlen im Blut annähernd auf die Ausgangswerte zurück oder blieben unterhalb der Ausgangswerte.

Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie (≥ 5.000 Zellen/ μl) wurde bei < 3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und $< 0,5$ % der Patienten unter Placebo beobachtet (Studien SOLO1, SOLO2, AD-1021; DRI12544, QUEST und VOYAGE; SINUS-24 und SINUS-52; PRIME und PRIME2; TREET Teile A und B; BOREAS und NOTUS; und CUPID A, B und C).

In Studie AD-1539 wurde eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie (≥ 5.000 Zellen/ μl) bei 8,4 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 0 % der Patienten unter Placebo beobachtet, wobei die mediane Eosinophilenzahl am Ende des Behandlungszeitraums unter den Ausgangswert abfiel.

Infektionen

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

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

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

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

Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool der TREET-Studien zu EoE (Teile A und B) war die Gesamtinzidenz von Infektionen numerisch höher unter Dupilumab (32,0 %) im Vergleich zu Placebo (24,8 %). In der Studie EoE KIDS (Teil A) war die Gesamtinzidenz von Infektionen numerisch höher unter Placebo (41,2 %) im Vergleich zu Dupilumab (35,8 %). Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool der EoE TREET-Studien (Teile A und B) wurden schwerwiegende Infektionen bei 0,5 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der Studie EoE KIDS (Teil A) wurden keine schwerwiegenden Infektionen berichtet. Infektionen der oberen Atemwege, erfasst durch mehrere Begriffe, einschließlich, aber nicht beschränkt auf COVID-19, Sinusitis und Infektionen der oberen Atemwege, waren in den EoE TREET-Studien (Teile A und B) mit Dupilumab (17,2 %) im Vergleich zu Placebo (10,3 %) sowie in der Studie EoE KIDS (Teil A) mit Dupilumab (26,9 %) im Vergleich zu Placebo (20,6 %) numerisch höher.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu COPD wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 4,9 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 4,8 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu CSU (CUPID-Studien A, B und C) wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Schwerwiegende Infektionen wurden im Sicherheitsdatenpool bei 0,5 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 0,5 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der Studie PKM16982 wurden keine schwerwiegenden Infektionen bei Kindern, die mit Dupilumab behandelt wurden, berichtet.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

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

Etwa 5 % der Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma oder CRSwNP, die Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei erwachsenen Patienten mit PN beobachtet, die über 24 Wochen 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen erhielten, bei Kindern (6 Monate–11 Jahre) mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen entweder 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen oder 200 mg Dupilumab alle 4 Wochen oder 300 mg Dupilumab alle 4 Wochen erhielten, sowie bei Patienten (6–11 Jahre) mit Asthma, die über 52 Wochen 100 mg Dupilumab alle 2 Wochen oder 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen erhielten. Vergleichbare ADA-Reaktionen wurden bei

erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis beobachtet, die mit Dupilumab bis zu 5 Jahre in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) behandelt wurden.

Etwa 16 % der Jugendlichen mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen 300 mg oder 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 5 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 9 % der Patienten mit Asthma, die Dupilumab 200 mg alle 2 Wochen über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 4 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 4 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 1 % der Patienten ab 1 Jahr mit EoE, die Dupilumab 300 mg wöchentlich (≥ 40 kg), 300 mg alle 2 Wochen (≥ 30 bis < 60 kg), 200 mg alle 2 Wochen (≥ 15 bis < 30 kg) oder 100 mg alle 2 Wochen (≥ 5 bis < 15 kg) über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; die ADA-Reaktionen waren weder anhaltend noch entwickelten sich neutralisierenden Antikörper.

Etwa 8 % der Patienten mit COPD, die Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 3 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 4,7 % der erwachsenen Patienten mit CSU, die Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen über 24 Wochen erhielten, und der Jugendlichen mit CSU, die Dupilumab 300 mg oder 200 mg alle 2 Wochen über 24 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 0,5 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 1 % wiesen neutralisierende Antikörper auf. Bei Kindern im Alter von 2–11 Jahren mit CSU, die Dupilumab 200 mg bzw. 300 mg alle 4 Wochen oder 200 mg alle 2 Wochen über 24 Wochen erhielten, entwickelte sich keine positive ADA-Reaktion gegen Dupilumab.

Unabhängig von Alter oder Population wurden bis zu 7 % der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; bis zu 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und bis zu 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

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

Kinder und Jugendliche

Atopische Dermatitis

Jugendliche (12–17 Jahre)

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

Atopische Hand- und Fußdermatitis

Die Sicherheit von Dupixent wurde bei 27 Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Hand- und Fußdermatitis untersucht (AD-1924). Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Monaten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis vergleichbar.

Asthma

Jugendliche (12–17 Jahre)

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

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

EoE

Jugendliche (12–17 Jahre)

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

Chronische spontane Urtikaria

Jugendliche (12–17 Jahre)

Die Sicherheit von Dupilumab wurde bei 12 Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren mit CSU untersucht, die in die CUPID-Studien (Studien A, B und C) eingeschlossen wurden. Bei einem mit Dupilumab behandelten Jugendlichen wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet.

Langzeitsicherheit

Atopische Dermatitis

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab + TCS (CHRONOS) bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil. Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) bei Patienten im Alter von 6 Monaten–17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis einschließlich Woche 52 war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das in Woche 16 in den Studien AD-1526, AD-1652 und AD-1539 beobachtet wurde. Das bei Kindern und Jugendlichen beobachtete Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab entsprach dem bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis beobachteten Profil.

In einer multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Verlängerungsstudie (AD-1225) wurde die Langzeitsicherheit bei wiederholter Gabe von Dupilumab bei 2.677 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei einer wöchentlichen Dosierung von 300 mg (99,7 %) untersucht; darunter 179 Patienten, die über mindestens 260 Wochen an der Studie teilgenommen haben. Das in dieser Studie bis zu 5 Jahre beobachtete Langzeitsicherheitsprofil entsprach im Wesentlichen dem in kontrollierten Studien beobachteten Sicherheitsprofil.

Asthma

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

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Kindern im Alter von 6–11 Jahren mit Asthma, die an der 52-wöchigen Langzeitsicherheitsstudie (EXCURSION) teilgenommen haben, entsprach dem Sicherheitsprofil in der pivotalen Studie zur Behandlung von Asthma (VOYAGE) über 52 Wochen.

CRSwNP

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

EoE

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab nach 52 Wochen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (Studie TREET Teil C) und bei Kindern im Alter von 1–11 Jahren (EoE KIDS Teil B) entsprach im Allgemeinen dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil in den Studien TREET Teile A und B und dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil in EoE KIDS Teil A.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupilumab. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und sofern diese auftreten, ist eine entsprechende symptomatische Behandlung umgehend einzuleiten.

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Art und Inhalt des Behältnisses

Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Packungsgröße:

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

Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

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

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

Packungsgröße:

- 1 Fertigpen
- 2 Fertigpens
- 6 Fertigpens
- Bündelpackung mit 6 Fertigpens (2 Packungen mit je 3 Pens)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Packungsgröße:

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

Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

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

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

Packungsgröße:

- 1 Fertigpen

- 2 Fertigpens
- 6 Fertigpens
- Bündelpackung mit 6 Fertigpens (2 Packungen mit je 3 Pens)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Nach der Entnahme der 200 mg- bzw. 300 mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 30 bzw. 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur (bis zu 25 °C) angenommen hat.

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [2]. Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist [2, 4, 5].

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

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

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

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für Dupixent® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

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

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.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Systemische Überempfindlichkeit (einschließlich Ereignisse, die mit Immunogenität assoziiert sind)	Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Keine	Keine	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Langzeitsicherheit bei pädiatrischen Patienten	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
EU: Europäische Union Quelle: EU Risk Management Plan für Dupilumab [1, 3]		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Als Informationsquelle wurden die Fachinformationen (Stand: April 2026) bzw. SmPC von Dupixent® [2, 4, 5], der EPAR *Assessment Report* [1] und der EU *Risk Management Plan* [3] für Dupilumab verwendet.

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 3.4.5 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.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency (EMA). *EPAR - Assessment Report. Dupixent; International non-proprietary name: Dupilumab. Procedure No. EMEA/H/C/004390/EMAVR0000257461* [online]. 2025 [Zugriff: 14.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-vr-0000257461-epar-assessment-report_en.pdf.
2. Sanofi Winthrop Industrie. *Dupixent EPAR - Product Information; Stand: April 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 14.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
3. Sanofi Winthrop Industrie. *EU-Risk Management Plan for Dupixent® (Dupilumab)* [online]. 2026 [Zugriff: 14.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/dupixent-epar-risk-management-plan_en.pdf.
4. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: April 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.

5. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: April 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.

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 3-28 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 3-28 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 3-28: 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.

Der Stand der Fachinformationen von Dupilumab (Dupixent®) ist April 2026 [2, 3].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, 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 3-28 bei.

Aus den Fachinformationen und der darin enthaltenen Definition des Anwendungsgebietes von Dupilumab ergeben sich keine zwingend erforderlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

Es wurde die Version des 2. Quartals für 2026 des EBM-Katalogs verwendet [1].

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die 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. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 09.04.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf>.
2. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: April 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.
3. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: April 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.

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 vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, 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.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

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, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische 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)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 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.

Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
Nicht zutreffend, da Dupilumab vor dem 01. Januar 2025 in Verkehr gebracht wurde.								
Gesamt							-	-
In Prozent (%)								-
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

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.

Nicht zutreffend.