

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remibrutinib (Rhapsido®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Erwachsene mit chronischer spontaner Urtikaria (csU)

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
Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
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	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	81

3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	83
3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben.....	83
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien des Dossiers	13
Tabelle 3-2: Ziele der diagnostischen Abklärung bei chronischer spontaner Urtikaria nach Zuberbier et al. (35).....	21
Tabelle 3-3: Bewertung der Krankheitsaktivität gemäß Urtikaria-Aktivitätsscore 7 nach Zuberbier (47) und (35).....	24
Tabelle 3-4: Bewertung der Krankheitsaktivität gemäß Angioödem-Aktivitätsscore nach Weller (42)	24
Tabelle 3-5: Alternative Behandlungsmöglichkeiten bei chronischer spontaner Urtikaria nach Zuberbier et al. (35)	29
Tabelle 3-6: Diagnosecodes für die Patientenpopulation.....	33
Tabelle 3-7: Prävalenz der Erwachsenen mit chronischer spontaner Urtikaria in der GKV-Routinedatenanalyse in den Jahren 2018 – 2023	35
Tabelle 3-8: Angaben zur Prävalenz der chronischen spontanen Urtikaria in der Literatur....	36
Tabelle 3-9: Prävalenz der Erwachsenen mit chronischer spontaner Urtikaria in der deutschen Gesamtbevölkerung in den Jahren 2018 – 2023 nach Geschlecht	39
Tabelle 3-10: Inzidenz der Erwachsenen mit chronischer spontaner Urtikaria in der GKV-Routinedatenanalyse in den Jahren 2018 – 2023	40
Tabelle 3-11: Angaben zur Inzidenz der chronischen spontanen Urtikaria in der Literatur....	41
Tabelle 3-12: Inzidenz der Erwachsenen mit chronischer spontaner Urtikaria in der deutschen Gesamtbevölkerung in den Jahren 2018 – 2023 nach Geschlecht	43
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-14: Patienten mit Omalizumab-Verordnung in den Jahren 2018 – 2023.....	47
Tabelle 3-15: Zielpopulation 2027: Lineare Extrapolation der Omalizumab-Patienten.....	47
Tabelle 3-16: Angaben aus der Literatur zum Anteil der csU-Patienten mit vollständigem Ansprechen auf Omalizumab	48
Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-18: Änderungen der Omalizumab-Patienten innerhalb der nächsten fünf Jahre	50
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	51
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	68
Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU Safety Risk Management Plan (3)	79
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	82
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.....	84
Tabelle 3-30: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet – ohne NCT-Nummer oder CTIS-Nummer	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Empfohlener Therapiealgorithmus für Urtikaria nach Zuberbier et al. (1) ...	27
Abbildung 3-2: Einzelne Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	45
Abbildung 3-3: Lineare Extrapolation der Omalizumab-Patienten für die kommenden Jahre [Quelle: (63), S. 7]	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AAS	Angioödem-Aktivitätsscore
AECT	Angioedema Control Test
AE-QoL	Angioedema Quality of Life Questionnaire
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APAAACI	Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology
AUC	Area Under the Curve
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	beziehungsweise
C _{max}	Maximalkonzentration
CRP	C-reaktives Protein
csU	chronische spontane Urtikaria
csU ^{aiTI}	Autoimmunität Typ I chronische spontane Urtikaria
csU ^{aiTIIb}	Autoimmunität Typ IIb chronische spontane Urtikaria
CU-Q2oL	Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
d. h.	das heißt
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDF	European Dermatology Forum
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU SRMP	EU Safety Risk Management Plan

Abkürzung	Bedeutung
EU-Dossier	Europäisches Dossier 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.
EudraCT	EudraCT: EU Clinical Trials Register,
GA ² LEN	Global Allergy and Asthma European Network
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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-1G	H1-Antihistaminikum der 1. Generation
H1-AH-2G	H1-Antihistaminikum der 2. Generation
HP	Helicobacter pylori
i.e.Fertigspr.	in einer Fertigspritze
ICD-10-GM	International Classification of Diseases, 10 th Revision, German Modification
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IU	International Unit
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
kg	Kilogramm
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing authorisation holder)
mg	Milligramm
Mio.	Millionen
mmol	Millimol
n. a.	nicht angegeben
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum

Abkürzung	Bedeutung
PUVA	Psoralen plus Ultraviolett-A
RMP	Risikomanagement-Plan
s. c.	subkutan (subcutaneous)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumornekrosefaktor
UAS	Urtikaria-Aktivitätsscore
UAS7	Urtikaria-Aktivitätsscore über 7 Tage
UCT	Urticaria Control Test
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UV-B	Ultraviolett-B
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
z. B.	zum Beispiel
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.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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.

Remibrutinib (Rhapsido®) wird angewendet zur Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria (csU) bei Erwachsenen mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika (1).

In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 09.08.2023 (2023-B-142) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Omalizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Remibrutinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet bestimmt (2). Seit diesem Beratungsgespräch wurde Dupilumab (Dupixent®) zur 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, zugelassen (3). Dupilumab ist somit nur für einen Teil des Anwendungsgebietes von Remibrutinib zugelassen. Zwischenzeitlich wurde auch die internationale Leitlinie aktualisiert und Dupilumab als neue Therapieempfehlung aufgenommen. Damit kommt Dupilumab als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage, jedoch nur für einen Teil csU-Patienten.

Daraus ergeben sich aus Sicht von Novartis zwei Subpopulationen für das vorliegende Anwendungsgebiet, die in nachfolgender Tabelle einschließlich der jeweiligen zVT dargestellt sind (Tabelle 3-1):

Tabelle 3-1: Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien des Dossiers

	Subpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A1	Erwachsene mit csU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer csU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	Omalizumab (Standarddosis) oder Dupilumab
A2	Erwachsene mit csU, die auf eine vorhergehende Behandlung mit Anti-IgE-Antikörpern im Rahmen ihrer csU-Therapie unzureichend angesprochen haben	Omalizumab (Dosiserhöhung)

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).

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Remibrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet fanden insgesamt drei Beratungsgespräche nach § 8 Absatz 1 AM-NutzenV mit dem G-BA statt.

Im aktuellsten Beratungsgespräch vom 09.08.2023 (2023-B-142) bestimmte der G-BA folgende zVT (2):

„Erwachsene mit chronischer spontaner Urtikaria, die trotz Behandlung mit H1-Antihistaminika symptomatisch bleiben

zweckmäßige Vergleichstherapie für Remibrutinib:

- Omalizumab“

Seit diesem Beratungsgespräch wurde sowohl die internationale Leitlinie zur Definition, Klassifikation, Diagnose und Management der Urtikaria aktualisiert (4) als auch Dupilumab (Dupixent®) zur Behandlung der csU zugelassen. Dupilumab ist angezeigt zur 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 (3). Dupilumab ist somit nur für einen Teil des Anwendungsgebietes von Remibrutinib zugelassen. Dupilumab und das zu bewertende Arzneimittel Remibrutinib wurden in den Therapiealgorithmus der internationalen Leitlinie gleichrangig zu Omalizumab aufgenommen. Damit kommt Dupilumab als zVT infrage, allerdings nur für einen Teil der csU-Patienten. Dementsprechend muss aus Sicht von Novartis die im Beratungsgespräch definierte Patientenpopulation unter Berücksichtigung einer möglichen vorherigen Therapie mit Anti-IgE-Antikörpern in zwei Subpopulationen eingeteilt werden:

- Subpopulation A1: Erwachsene mit csU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer csU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben
- Subpopulation A2: Erwachsene mit csU, die auf eine vorhergehende Behandlung mit Anti-IgE-Antikörpern im Rahmen ihrer csU-Therapie unzureichend angesprochen haben

Für die Subpopulationen A1 und A2 lässt sich die zVT wie folgt herleiten:

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

Für Patienten der Subpopulation A1 sind Omalizumab und Dupilumab zugelassen (3, 5). Für Patienten der Subpopulation A2 ist lediglich das zu bewertende Arzneimittel Remibrutinib zugelassen (1).

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

Gemäß der aktuell gültigen, deutschen S3-Leitlinie zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria ist das übergeordnete Ziel der Behandlung von Patienten, frei von Anzeichen und Symptomen zu sein. Daher sollte eine kontinuierliche pharmakologische Behandlung erfolgen, bis diese abgesetzt werden kann (6). Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher nicht regelhaft in Betracht.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Es konnten keine Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentösen Behandlungen identifiziert werden, die das geplante Anwendungsgebiet von Remibrutinib zumindest teilweise beinhalten und deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. Für Omalizumab und Dupilumab liegen somit keine Bewertungen vor.

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

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie wird bei Patienten mit csU, die auf hochdosierte H1-Antihistaminika der 2. Generation (H1-AH-2G) unzureichend angesprochen haben, die zusätzliche Gabe von Omalizumab empfohlen (6). Seit Erstellung der S3-Leitlinie wurde zudem Dupilumab (Dupixent®) zugelassen und in die Therapieempfehlungen der überarbeiteten internationalen Leitlinie aufgenommen (4). In der internationalen Leitlinie wird vorgeschlagen, Dupilumab als Zusatztherapie bei csU-Patienten, die unzureichend auf hohe Dosierungen von H1-AH-2G ansprechen, zu verabreichen.

Basierend auf dem Zulassungsstatus sowie der aktuell gültigen S3-Leitlinie und der aktuellen internationalen Leitlinie werden Omalizumab und Dupilumab als zVT für Subpopulation A1 identifiziert.

Patienten der Subpopulation A2 haben auf eine vorherige Therapie mit Anti-IgE-Antikörpern unzureichend angesprochen. In Deutschland ist Omalizumab als einziger Anti-IgE-Antikörper für die Behandlung der csU zugelassen (5). Eine unveränderte Fortführung der bisher unzureichenden Therapie mit Omalizumab kommt deshalb in der Subpopulation A2 nicht infrage. Gleichzeitig gibt es neben dem zu bewertenden Arzneimittel Remibrutinib keine zugelassenen Behandlungsalternativen.

Die deutsche S3-Leitlinie sowie die internationale Leitlinie (4, 6) empfehlen bei Patienten, die keinen ausreichenden Nutzen aus der Behandlung mit Omalizumab in der zugelassenen Dosis zeigen, die Dosis zu erhöhen und/oder das Intervall zu verkürzen. Demnach wird der Einsatz von Omalizumab in Dosen von bis zu 600 mg und Intervallen von zwei Wochen durch Studien

gestützt (4, 6). Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Ciclosporin A kann zwar gemäß Leitlinien ebenfalls empfohlen werden, allerdings ist Ciclosporin A nur Therapie der dritten Wahl und besitzt lediglich einen nachrangigen Empfehlungsgrad. So wird die Substanz nur Patienten mit einer „schweren Erkrankung empfohlen, die refraktär auf jede Dosis von Antihistaminika und Omalizumab in Kombination reagieren“ (6, S. 47). Ciclosporin A wird aufgrund einer höheren Inzidenz von unerwünschten Wirkungen nicht als Standardtherapie empfohlen.

Basierend auf den Empfehlungen der aktuell gültigen S3-Leitlinie und der aktuellen internationalen Leitlinie wird die Dosiserhöhung von Omalizumab als zVT für Subpopulation A2 identifiziert.

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.

Nicht zutreffend

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.

Der Wortlaut des Anwendungsgebiets ist der Fachinformation von Remibrutinib entnommen (1).

Die Informationen zum Beratungsgespräch mit der Geschäftsstelle des G-BA basieren auf der finalen Niederschrift (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2023-B-142 (2)).

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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Remibrutinib (Stand: 04/2026). 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-142, Remibrutinib zur Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen. 2023.
3. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand: 11/2025). 2025.
4. Zuberbier T, Abdul Hameed Ansari Z, Abdul Latiff AH, Abuzakouk MM, Agcaoili-De Jesus MS, Agondi RC, et al. The International Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. Allergy. 2026.
5. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Omlyclo™ 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Omlyclo™ 150 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11/2025). 2025.
6. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, Brehler R, Brockow K, Dressler C, et al. S3-Leitlinie Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria AWMF-Register-Nr.: 013-028. 2022.

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.

Beschreibung der Erkrankung

Die Urtikaria ist eine Erkrankung, die sich durch die Entwicklung von Quaddeln (Nesselsucht), Angioödemem oder beidem auszeichnet. Diese Symptome können jedoch auch als Merkmale eines Spektrums klinischer Erkrankungen auftreten, wozu z. B. die Anaphylaxie, autoinflammatorische Syndrome, Urtikariavaskulitis oder das Bradykinin-vermittelte Angioödem einschließlich hereditärer Angioödeme zählen. Die Urtikaria muss daher von diesen Erkrankungen abgegrenzt werden (1). Bei der chronischen Urtikaria treten Quaddeln, Angioödeme oder beides über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen auf. Bei der csU

treten diese Symptome ohne Vorliegen eines spezifischen Auslösers auf (1). Die csU wurde in der Vergangenheit auch als chronische idiopathische Urtikaria bezeichnet (2).

Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache der csU ist unklar (2). Die Mastzellen in der Haut spielen jedoch eine zentrale Rolle bei der csU. Anzeichen und Symptome der csU lassen sich auf ihre Aktivierung und die anschließende Freisetzung und Wirkung ihrer Mediatoren zurückführen (1, 3).

Zwei Autoimmunprozesse zählen zu den Ursachen der csU. IgG-Antikörper können mit dem IgE-Rezeptor FcεRI oder IgE selbst reagieren. Dadurch wird die Mastzelle und das Komplementsystem über den klassischen Signalweg aktiviert, was zu einer weiteren Aktivierung der Mastzelle durch die Interaktion des Komplementfaktors C5a mit dem C5a-Rezeptor führt (4, 5). Dieser Prozess wird auch als Autoimmunität Typ IIb (csU^{aiIIb}) bezeichnet (1, 6). Alternativ kann ein IgE-Antikörper mit einer Vielzahl von Autoantigenen reagieren (4). Diese IgE-Autoantikörper binden anschließend auch an FcεRI und können sich vernetzen (sogenanntes cross-linking), wenn das Antigen vorhanden ist (7). Hier kann es ebenso zu einer Aktivierung von Mastzellen kommen. Diese hängt eher mit einer typischen allergischen Reaktion zusammen. Daher wird dieser Prozess auch als Autoallergie bzw. Autoimmunität Typ I (csU^{aiI}) bezeichnet (1, 4, 6).

Weitere Evidenz suggeriert eine Aktivierung der Gerinnungskaskade und Fibrinolyse bei csU. Patienten mit csU weisen erhöhte Plasmaspiegel von Prothrombinfragment F₁₊₂ sowie D-Dimeren auf (8). Die Aktivierung der Gerinnungskaskade und Fibrinolyse ist zudem mit der Schwere und der Aktivität der Erkrankung assoziiert (8-10). Es gibt auch Hinweise dafür, dass Entzündungsreaktionen, gemessen anhand des C-reaktiven Proteins (CRP), mit der Krankheitsaktivität und -schwere verbunden sind (10). Es wurde jedoch auch Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang zwischen CRP und der Krankheitsaktivität gefunden (9).

Nach einem halben Jahr sind bis zu 41 % (11), nach einem Jahr bis zu 47 % der Patienten mit csU frei von Symptomen (12). Bei bis zu 66 % der Patienten dauern die Symptome jedoch fünf Jahre oder länger an (13). Bei bis zu 31 % der csU-Patienten tritt die Erkrankung nach längeren erkrankungsfreien Zeiträumen wieder auf (14). Verschiedene Faktoren können den Krankheitsverlauf beeinflussen. Faktoren, die mit einer längeren Krankheitsdauer assoziiert wurden, sind: Krankheitsschwere (15), Vorliegen eines Angioödems (14, 15), Wiederauftreten der Erkrankung (14) und positive Thyreoglobulin-Antikörper (15). Das Wiederauftreten der Erkrankung scheint mit dem Vorliegen von Asthma bronchiale, positiven Thyreoperoxidase-Antikörpern und einem höheren IgE-Spiegel assoziiert zu sein (16).

Komorbiditäten und Risikofaktoren

Bei Patienten mit csU kann eine Vielzahl von Komorbiditäten auftreten. Bei bis zu 35 % der Patienten tritt neben der csU eine chronische induzierbare Urtikaria auf (17). Schilddrüsenerkrankungen betreffen bis zu etwa 16 % der Patienten (18). Auch weitere Autoimmunerkrankungen treten häufig auf (14, 19). Bis zu 18 % der Patienten leiden zusätzlich unter Asthma und bis zu 43 % unter allergischer Rhinitis (20). Übergewicht, Diabetes, Bluthochdruck und Rauchen wurden häufiger bei Patienten mit csU als bei Individuen ohne

csU identifiziert (21). Patienten mit csU haben auch ein höheres Risiko, Bluthochdruck zu entwickeln (22). Sie leiden zudem häufiger unter Angstzuständen und Depressionen als Individuen ohne csU (21, 23). Die hohe Krankheitslast der csU-Patienten wird in einem weiteren Abschnitt näher beschrieben. Die meisten Studien berichten einen höheren Anteil an Frauen mit csU im Vergleich zu Männern (14, 15, 18, 21, 24).

In einer Studie wurden das weibliche Geschlecht, Übergewicht, Angstzustände, dissoziative und somatoforme Störungen, maligne Erkrankungen, die Verwendung von Immunsuppressiva sowie die chronische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden mit einem höheren Risiko für csU assoziiert (25).

Weitere Faktoren wurden im Zusammenhang mit der csU diskutiert. Dazu zählt auch die Rolle von Infektionen bezüglich des Krankheitsverlaufs der csU. Hinsichtlich Infektionen mit *Helicobacter pylori* (HP) suggeriert eine Metaanalyse, dass sich die Eradikation des Bakteriums positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt. So wiesen Patienten mit HP-Infektion eine höhere Remission der csU-Symptome nach einer Eradikationstherapie im Vergleich zu Patienten ohne Therapie auf. Jedoch war der Erfolg der Eradikationstherapie nicht ausschlaggebend für die Remission der Symptome. Patienten ohne HP-Infektion erzielten eine höhere Remission der csU-Symptome als Patienten mit HP-Infektion, die keine Eradikationstherapie erhielten (26). Allerdings scheint bei Patienten mit csU keine höhere Infektionsrate mit HP vorzuliegen (11, 27).

Darüber hinaus wurden Stress und nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) mit der csU als krankheitserschwerende Faktoren in Verbindung gebracht (14, 18). Der Zusammenhang zwischen Stress und csU könnte jedoch bidirektional sein und durch unterschiedliche Erinnerungsfähigkeiten verzerrt werden (sogenannter Recall Bias) (28). Auch die Ernährung wurde mit der csU assoziiert (14, 18). Patienten können von einer histamin- und pseudoallergenarmen Diät profitieren (Magerl, 2010; Siebenhaar, 2016; Wagner, 2017)(29-31). Allerdings bestehen Unterschiede zwischen den Selbstberichten der Patienten und mittels Tests nachgewiesenen Unverträglichkeiten. So zeigten Sánchez et al. (32), dass csU-Patienten zwar häufiger von Reaktionen mit Lebensmitteln berichteten als Gesunde, jedoch keine Unterschiede zwischen csU-Patienten und Gesunden beim Pricktest und spezifischen IgE-Spiegeln im Serum identifiziert werden konnten.

Zudem weisen unbehandelte Patienten höhere Mortalitätsraten auf als Patienten, die mit einem H1-AH-2G behandelt werden. Patienten, die mit H1-AH-2G behandelt werden, haben wiederum höhere Mortalitätsraten als mit Omalizumab behandelte Patienten (33).

Klassifikation und Symptomatik

Die csU grenzt sich zum einen von der akuten Urtikaria ab, bei der Symptome für sechs Wochen oder weniger auftreten. Zum anderen wird die csU von der induzierbaren Urtikaria unterschieden, bei der eindeutige und subtypspezifische Auslöser für Symptome identifiziert werden können. Bei der csU treten Quaddeln, Angioödeme oder beides über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen ohne Vorliegen eines spezifischen Auslösers auf. Zwar können auch bei der csU die Symptome im Zusammenhang mit bestimmten, verstärkenden Auslösern

auftreten. Diese sind jedoch nicht immer eindeutig bestimmbar (1). Wie oben beschrieben zählen zwei Typen von Autoimmunität zu den bekannten Auslösern der csU (34). Diese sind der csU^{aiTI} und der csU^{aiTIIb} (1, 6, 34). Die csU muss zudem von anderen Erkrankungen abgegrenzt werden, bei denen Quaddeln und/oder Angioödeme ebenfalls vorliegen können (1, 34).

Quaddeln und Angioödeme gehören zur Hauptsymptomatik der csU (1). Quaddeln zeichnen sich durch „eine scharf begrenzte oberflächliche Schwellung von unterschiedlicher Größe und Form, die fast immer von einem Reflexerythem umgeben ist“, sowie ein juckendes oder manchmal brennendes Gefühl aus (35). Ein weiteres Merkmal von Quaddeln stellt ihre Flüchtigkeit dar, „wobei sich das Erscheinungsbild der Haut gewöhnlich innerhalb von 30 Minuten bis 24 Stunden normalisiert“ (35). Das Angioödem zeichnet sich durch „eine schnell auftretende, ausgeprägte, erythematöse oder hautfarbene tiefe Schwellung in der unteren Dermis und Subkutis oder der Schleimhäute“ sowie „Kribbeln, Brennen, Spannungsgefühl und manchmal Schmerzen (eher als Juckreiz)“ aus. Zudem zeigt das Angioödem eine „eher langsame Rückbildung, die mit bis zu 72 Stunden länger dauert als bei Quaddeln“ (35).

Krankheitslast

Neben der physischen ist auch die psychische Krankheitslast bei Patienten mit csU sehr hoch, insbesondere aufgrund der Unberechenbarkeit der Erkrankung sowie des Auftretens ohne ersichtlichen Auslöser. Angstzustände und Depressionen treten bei csU-Patienten häufiger auf als bei Individuen ohne csU (21, 23, 36). Die Assoziation zwischen Angstzuständen und csU scheint am stärksten in der Altersgruppe der 18- bis 29-Jährigen und bei Patienten mit hohem sozioökonomischem Status zu sein. Die Assoziation zwischen Depression und csU erscheint dagegen in der Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen sowie bei Patienten mit niedrigem sozioökonomischem Status am stärksten (21). Ein Großteil der csU-Patienten berichtet zudem von Schlafstörungen und Fatigue (14, 36). Fatigue tritt bei Patienten mit csU häufiger auf als bei Gesunden (36). Frauen mit csU leiden zudem häufiger unter Fatigue als Männer (36). Darüber hinaus wurden Schlafstörungen als signifikanter Prädiktor für Fatigue bei csU-Patienten identifiziert (36). Patienten mit csU haben auch eine geringere Schlafqualität als gesunde Individuen. Dabei ist die Schlafdauer von csU-Patienten insgesamt kürzer. Die Schlaflatenz hingegen ist länger und die Schlaffeffizienz schlechter (37). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 berichtet insgesamt eine Prävalenz von 46 % für psychosoziale Faktoren bei csU-Patienten. Die Heterogenität der eingeschlossenen Studien war jedoch sehr hoch (38).

In Einklang mit dieser hohen Krankheitslast haben csU-Patienten ein erhöhtes Risiko für Komorbiditäten, die zu den führenden Todesursachen zählen. So war das Risiko für Suizidgedanken oder Suizidversuche bei Patienten mit csU mehr als dreimal so hoch wie bei Patienten ohne csU (33).

Auch eine unzureichende Krankheitskontrolle hat negative Implikationen. Bei unzureichend kontrollierten Patienten hat die Erkrankung einen signifikant höheren negativen Einfluss auf die Lebensqualität in den Bereichen geistiges und emotionales Wohlbefinden, soziales Leben

und intime Beziehungen, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Finanzen als bei ausreichend kontrollierten Patienten (39).

Bei fast einem Drittel der Patienten weicht die Selbsteinschätzung hinsichtlich ihrer Krankheitsschwere von der Einschätzung des Arztes ab. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass Ärzte die Krankheitsschwere geringer bewerten als ihre Patienten (40).

In einer internationale Beobachtungsstudie berichteten etwa 6 % der arbeitenden csU-Patienten von Absentismus und etwa 25 % von Präsentismus (19). Neben der Krankheitslast für die Patienten selbst wirkt sich dies auch auf die Kosten für das Gesundheitswesen aus (19).

Diagnose

Laut deutscher S3-Leitlinie verfolgt die diagnostische Abklärung der csU sieben Ziele (7C-Schema, (41)) (35). Diese sind in Tabelle 3-2 aufgeführt.

Tabelle 3-2: Ziele der diagnostischen Abklärung bei chronischer spontaner Urtikaria nach Zuberbier et al. (35)

Empfohlenes Vorgehen bei allen csU-Patienten	
Anamnese	Körperliche Untersuchung ^a
Basistests ^b	Urtikaria-Kontrolltest
Hauptziele	
Confirm	Differenzialdiagnosen ausschließen
Cause	Suche nach Indikatoren für Auslöser von csU ^{aiTI} , csU ^{aiTIIb}
Cofactors	Mögliche zusätzliche Auslöser oder Trigger identifizieren
Comorbidities	z. B. auf chronische induzierbare Urtikaria, Autoimmunität, psychische Gesundheit prüfen
Consequences	z. B. Identifizierung von Problemen mit Schlaf, Stress, sexueller Gesundheit, Arbeit, sozialem Verhalten
Components	Bewertung potenzieller Biomarker oder Prädiktoren für das Ansprechen auf die Behandlung
Course	Beobachtung der Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der Krankheit
a: Einschließlich Durchsicht der Fotodokumentation der Patienten b: Differentialblutbild, CRP/Erythrozyten-Senkungsgeschwindigkeit; Thyreoperoxidase-Antikörper, Gesamt-IgE bei Patienten in fachärztlicher Betreuung CRP: C-reaktives Protein, csU ^{aiTI} : Autoimmunität Typ I chronische spontane Urtikaria, csU ^{aiTIIb} : Autoimmunität Typ IIb chronische spontane Urtikaria, IgE: Immunglobulin E, IgG: Immunglobulin G	

Grundsätzlich umfasst die diagnostische Abklärung eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung einschließlich einer Überprüfung der fotodokumentierten Quaddeln und/oder Angioödeme, Basistests (einschließlich Differentialblutbild, Messung von CRP/Erythrozyten-Senkungsgeschwindigkeit bei allen Patienten, Messung von Gesamt-IgE und Thyreoperoxidase-Antikörpern bei Patienten in fachärztlicher Betreuung) sowie die Evaluation der Aktivität, Auswirkungen und Kontrolle der csU (35).

Zunächst müssen bei Patienten mit Verdacht auf csU andere Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden, da Quaddeln und Angioödeme auch bei anderen Erkrankungen auftreten. Bei Patienten, die ausschließlich unter Quaddeln leiden, müssen urtikarielle Vaskulitiden und autoinflammatorische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die ausschließlich an rezidivierenden Angioödemem leiden, müssen Bradykinin-vermittelte Angioödeme ausgeschlossen werden. Der Ausschluss von Differenzialdiagnosen basiert auf der Anamnese und wird durch Basistests und ggf. weitere Tests unterstützt (35).

Durch die Anamnese und körperliche Untersuchung können potenzielle Ursachen für die csU ermittelt werden. Die Basistests können Hinweise auf csU^{aiTI} und csU^{aiTIIb} liefern. Bei csU^{aiTIIb} ist das CRP häufiger erhöht und Eosinophilen- und Basophilenzahlen sind häufiger reduziert. Zudem ist das Gesamt-IgE niedrig bis sehr niedrig und Thyreoperoxidase-Antikörper sind erhöht. Typisch ist ein hohes Verhältnis von Thyreoperoxidase-Antikörpern zu Gesamt-IgE (35).

Weitere Tests können je nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Ergebnissen der Basistests durchgeführt werden. Zu den weiteren Ursachen zählen aktive Schilddrüsenerkrankungen, Infektionen, entzündliche Prozesse, Nahrungsmittel und Medikamente. Diese können jedoch auch aggravierende Faktoren sein. Zudem müssen geografische Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit der Ursachen berücksichtigt werden (35).

Verschiedene Faktoren können die Krankheitsaktivität modifizieren und die Erkrankung aggravieren. Zu diesen Faktoren zählen Medikamente, Nahrungsmittel und Stress. NSARs sind die Medikamente, die am häufigsten Exazerbationen auslösen können. Daher sollten Ärzte ihre Patienten hinsichtlich der Einnahme von NSARs befragen und darüber informieren, dass die Vermeidung bestimmter NSARs Exazerbationen verhindern kann (35). Ebenso sollten Ärzte ihre Patienten zu Nahrungsmitteln befragen und ggf. pseudoallergen- und histaminarme Diäten als weitere diagnostische Maßnahme in Betracht ziehen. Diese diagnostischen Diäten sollten zur Vermeidung von Nebenwirkungen und Sicherheitsrisiken nur für etwa drei bis vier Wochen durchgeführt werden (35). Schließlich sollten Ärzte ihre Patienten hinsichtlich der Auswirkungen von Stress auf ihre Erkrankung befragen und auf die Vorteile einer Stressreduktion hinweisen (35).

Wie oben beschrieben, zählen die chronische induzierbare Urtikaria, Autoimmunerkrankungen und Allergien zu Komorbiditäten von csU, die weitere psychische Auswirkungen haben können. Im Fall eines Hinweises auf Komorbiditäten oder weitere Auswirkungen der csU im Rahmen der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder der Basistests sollten weitere Untersuchungen veranlasst werden. Diese beinhalten bspw. Provokationstests oder weitere Laboruntersuchungen (35).

Klinische Merkmale und Laborparameter sind mit der Krankheitsdauer, -aktivität und dem Therapieansprechen assoziiert. Zwar gibt es keinen eindeutigen Prädiktor, jedoch liefern sie Ärzten einen Anhaltspunkt zur Beratung ihrer Patienten mit Blick auf Krankheitsschwere, -dauer sowie Therapieerfolg (35). In Einklang mit oben dargestellten Einflussfaktoren und

Komorbiditäten weist die deutsche S3-Leitlinie auf die chronische induzierbare Urtikaria, eine hohe Krankheitsaktivität, erhöhte CRP-Spiegel und/oder das Vorliegen von Angioödemem als Einflussfaktoren auf die Krankheitsdauer und ein schlechteres Therapieansprechen mit Antihistaminika hin (35).

Sowohl bei der ersten als auch bei jeder folgenden Untersuchung sollten Patienten hinsichtlich Krankheitsaktivität, Auswirkungen und Krankheitskontrolle untersucht werden. Hierfür sollten validierte Fragebögen zum Einsatz kommen. Dazu zählen der Urtikaria-Aktivitätsscore (UAS) und der daraus berechnete UAS7, der Angioödem-Aktivitätsscore (AAS), der Chronische-Urtikaria-Fragebogen zur Lebensqualität (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, CU-Q2oL), der Angioödem-Fragebogen zur Lebensqualität (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL), der Urtikariakontrolltest (Urticaria Control Test, UCT) sowie der Angioödem-Kontroll-Test (Angioedema Control Test, AECT). Der UAS7 bewertet die wichtigsten Urtikaria-Anzeichen und -Symptome und berechnet sich als Summenscore über sieben aufeinanderfolgende Tage (35). Der AAS dient der Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit rezidivierenden Angioödemem und bezieht sich auf den Zeitraum, in dem die Schwellungen aufgetreten sind, die verursachten körperlichen Beschwerden, Einschränkungen bei alltäglichen Tätigkeiten, das Aussehen und die Stärke der Schwellungen insgesamt. Auch beim AAS gibt es eine Version, die die Krankheitsaktivität über einen Zeitraum von sieben Tagen bewertet (42). Beim CU-Q2oL werden Items zu Pruritus, Schwellungen, Auswirkungen auf das tägliche Leben, Schlafproblemen, Einschränkungen und das Aussehen bewertet (43). Der AE-QoL bewertet die Lebensqualität von Patienten mit rezidivierenden Angioödemem und beinhaltet Fragen zu Einschränkungen im täglichen Leben, Schlafproblemen, zur Stimmungslage, Angst- und Schamgefühlen sowie Einschränkungen beim Essen (44). Der UCT umfasst Fragen zu körperlichen Beschwerden, der Lebensqualität, einer ausreichenden Therapie zur Krankheitskontrolle sowie zur Krankheitskontrolle insgesamt (45). Der AECT befragt Patienten zur Häufigkeit von Angioödemem, ihrer Lebensqualität, zur Belastung durch die Unvorhersehbarkeit von Angioödemem sowie zur Kontrolle der Erkrankung durch ihre Therapie (46).

Der UAS7 soll bei csU-Patienten mit Quaddeln in der klinischen Versorgung und in Studien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens erhoben werden. Da die Krankheitsaktivität häufig variiert, ist eine Erhebung des Fragebogens einmal täglich über mehrere Tage sinnvoll. Bei csU-Patienten mit Angioödemem, mit oder ohne Quaddeln, soll die Krankheitsaktivität mithilfe des AAS evaluiert werden. Bei Patienten, die sowohl unter Quaddeln als auch Angioödemem leiden, sollen der UAS7 und der AAS erhoben werden (35). Das Bewertungsschema der Krankheitsaktivität gemäß UAS7 ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Bewertung der Krankheitsaktivität gemäß Urtikaria-Aktivitätsscore 7 nach Zuberbier (47) und (35)

Urtikaria-Aktivitäts-Score 7		
Quaddeln	Juckreiz	Bewertung
Keine	Kein	0
Leicht (< 20 Quaddeln/24 Stunden)	Leicht (vorhanden, doch nicht störend)	1
Mittel (20 – 50 Quaddeln/24 Stunden)	Mittel (störend, aber keine wesentliche Beeinflussung der täglichen Aktivitäten oder des Schlafs)	2
Stark (> 50 Quaddeln/24 Stunden oder große konfluierende Flächen)	Stark (schwerer Juckreiz, der die täglichen Aktivitäten oder den Schlaf wesentlich beeinflusst)	3
Gesamtscore pro Tag		0 – 6
Gesamtscore für 7 Tage		0 – 42

Das Bewertungsschema der Krankheitsaktivität gemäß AAS ist in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Bewertung der Krankheitsaktivität gemäß Angioödem-Aktivitätsscore nach Weller (42)

Angioödem-Aktivitäts-Score		
Item	Antwortmöglichkeiten	Bewertung
Hatten Sie in den letzten 24 Stunden eine Schwellung?	ja, nein	-
In welchem Zeitraum/Zeiträumen bestand(en) die Schwellung(en)?	0 – 8 Uhr, 8 – 16 Uhr, 16 – 24 Uhr	0 – 3
Wie stark sind oder waren die durch die Schwellung(en) bedingten körperlichen Beschwerden (z. B. Schmerzen, Brennen, Juckreiz)?	keine, leicht, mittel, stark	0 – 3
Können oder konnten Sie durch die aktuelle(n) Schwellung(en) Ihre alltäglichen Tätigkeiten verrichten?	keine Einschränkung, leichte Einschränkung, starke Einschränkung, Tätigkeiten nicht möglich	0 – 3
Fühlen oder fühlten Sie sich durch die aktuelle(n) Schwellung(en) kosmetisch beeinträchtigt?	nein, leicht, mittel, stark	0 – 3
Als wie stark würden Sie die aktuelle(n) Schwellung(en) insgesamt bewerten?	vernachlässigbar, leicht, mittel, stark	0 – 3
Gesamtscore pro Tag		0 – 15
Gesamtscore für 7 Tage		0 – 105

Analog zur Krankheitsaktivität soll die Lebensqualität bei csU-Patienten mit Quaddeln über den CU-Q2oL, bei Patienten mit Angioödem, mit oder ohne Quaddeln, über den AE-QoL und bei Patienten mit beiden Symptomen über den CU-Q2oL und den AE-QoL erhoben werden

(35). Die britische Leitlinie zum Management von Patienten mit chronischer Urtikaria empfiehlt zudem, den Dermatology Life Quality Index (DLQI) zu erheben (48). Des Weiteren soll laut deutscher S3-Leitlinie die Krankheitskontrolle bei csU-Patienten mit Quaddeln, mit oder ohne Angioödem, mithilfe des UCT evaluiert werden. Bei csU-Patienten mit Angioödem erfolgt dies über den AECT. Bei Patienten mit beiden Symptomen sollen sowohl UCT als auch AECT verwendet werden (35).

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dokuments sind Erwachsene mit csU mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika.

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 bestimmt.

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.

Behandlung gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen

Die aktuell gültige, deutsche S3-Leitlinie basiert auf einer inzwischen überarbeiteten Version der internationalen Leitlinie der *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI), des *Global Allergy and Asthma European Network* (GA²LEN), des *European Dermatology Forum* (EDF) sowie der *Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology* (APAAACI) (1, 35, 49). In der S3-Leitlinie werden drei übergeordnete Prinzipien bei Behandlung der Urtikaria in den Vordergrund gestellt. Diese beinhalten zum einen das Ziel, die Erkrankung effizient und sicher bis zum vollständigen Abklingen mit einem UAS7 = 0, vollständiger Kontrolle und Normalisierung der Lebensqualität zu behandeln. Zudem sollte der therapeutische Ansatz bei der chronischen Urtikaria die folgenden Aspekte umfassen:

- die Suche und optimalerweise Beseitigung von zugrundeliegenden Ursachen,
- die Vermeidung von auslösenden Faktoren,
- die Induktion von Toleranz sowie
- die Anwendung einer pharmakologischen Behandlung, um die Freisetzung von Mastzellmediatoren und/oder deren Auswirkungen zu verhindern

Schließlich soll so viel wie nötig und so wenig wie möglich unter Berücksichtigung variierender Krankheitsaktivität behandelt werden (35). Gleichzeitig ist das übergeordnete Ziel der symptomatischen pharmakologischen Behandlung, den Patienten zu helfen, frei von Anzeichen und Symptomen zu sein (1, 35).

Suche und Beseitigung zugrundeliegender Ursachen sowie Vermeidung auslösender Faktoren

Die deutsche Leitlinie betont, dass die Beseitigung der zugrundeliegenden Ursachen bei den meisten Patienten mit Urtikaria nicht möglich ist. Die Vermeidung von individuell relevanten und unspezifischen Trigger-Faktoren (beispielsweise Stress) kann lediglich helfen, Krankheitsexazerbationen bei der csU zu verringern (35).

Wie bereits ausgeführt, können Medikamente mit der csU in Verbindung stehen. Daher wird empfohlen, Medikamente, bei denen ein Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität vermutet wird, möglichst abzusetzen. Beispielsweise kann es sich hierbei um NSARs handeln.

Die Leitlinie verweist außerdem auf die Rolle von entzündlichen und infektiösen Erkrankungen bei der csU, wobei entsprechende Studien auch widersprüchliche Erkenntnisse liefern. Als die Krankheitsaktivität beeinflussende Infektionen werden Infektionen des Magen-Darm-Trakts wie HP und bakterielle Infektionen im Bereich von Hals, Nasen und Rachen, der Zähne sowie des Zahnhalteapparats genannt. Ebenso werden Entzündungsprozesse als potenzielle Auslöser von csU diskutiert. Ein möglicher Zusammenhang zwischen dermatologischer Symptomatik und rezidivierender akuter Tonsillitis sollte interdisziplinär zwischen Dermatologie und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde untersucht werden.

Die Reduktion funktioneller Autoantikörper durch Plasmapherese kann erwogen werden. Dies sollte sich aufgrund begrenzter Erfahrung und hoher Kosten jedoch auf Patienten mit positiven Autoantikörpern beschränken, die auf alle vorherigen Behandlungsansätze nicht angesprochen haben. Immunsuppressiva können ebenso Autoantikörper verringern.

Zuletzt werden Nahrungsmittel als mögliche Ursache und krankheitsbeeinflussender Faktor für csU diskutiert. Eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie ist in seltenen Fällen die Ursache für csU und bei Diagnose ebendieser sollten die entsprechenden Nahrungsmittelallergene vermieden werden. Eine pseudoallergen- und eine histaminarme Diät können die csU-Symptome positiv beeinflussen. Die Evidenzlage ist jedoch umstritten, da doppelblinde placebokontrollierte Studien nicht durchführbar sind. Falls Diäten als Therapie zum Einsatz kommen, müssen sie mindestens zwei bis drei Wochen durchgeführt werden (35).

Medikamentöse Behandlung

Im Zentrum der medikamentösen Behandlung von Patienten mit Urtikaria steht die Eliminierung von Anzeichen und Symptomen bis zur Spontanremission. Dies erfordert eine kontinuierliche pharmakologische Behandlung, bis die Behandlung ggf. vollständig abgesetzt werden kann. Derzeit empfohlene Therapieoptionen der Urtikaria fokussieren sich auf Mastzellmediatoren oder Aktivatoren. Neuere Therapieansätze befinden sich in der Entwicklung und haben die Reduktion der Anzahl von Mastzellen oder deren Hemmung über

inhibitorische Rezeptoren zum Ziel (35). Abbildung 3-1 stellt den empfohlenen Therapiealgorithmus für Urtikaria nach der internationalen Leitlinie dar (1), die weitestgehend dem Algorithmus der deutschen S3-Leitlinie entspricht.

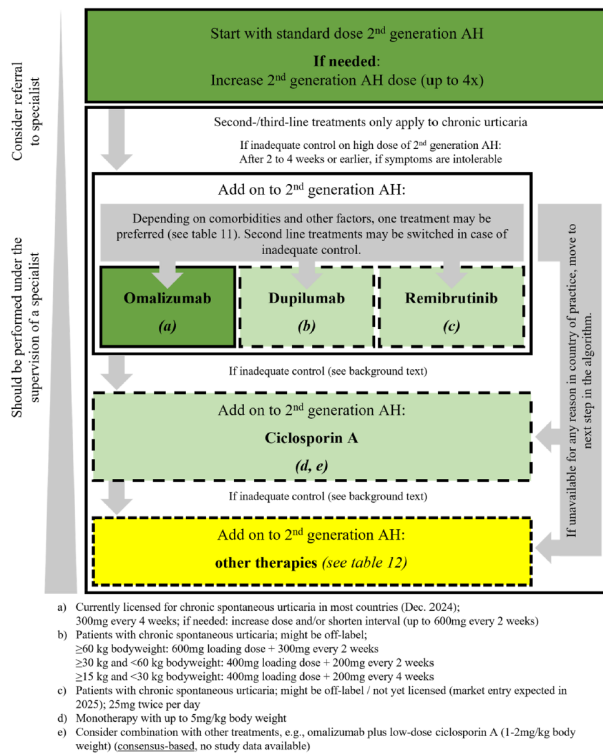


Abbildung 3-1: Empfohlener Therapiealgorithmus für Urtikaria nach Zuberbier et al. (1)

H1-Antihistaminika der 2. Generation

Die internationale Leitlinie empfiehlt bei allen Arten der Urtikaria ein H1-AH-2G als Therapie der ersten Wahl (1). H1-Antihistaminika der 1. Generation (H1-AH-1G) hingegen weisen anticholinerge und sedierende Wirkungen, Wechselwirkungen mit Alkohol und anderen Medikamenten auf und können die Rapid-Eye-Movement-Schlafphase sowie Lern- und Leistungsfähigkeit negativ beeinflussen. Daher werden H1-AH-1G nicht als Therapie der ersten Wahl zur routinemäßigen Behandlung einer chronischen Urtikaria empfohlen. Im Gegensatz dazu sind H1-AH-2G minimal oder nicht sedierend und frei von anticholinergen Wirkungen (35). Dennoch bestehen Unterschiede zwischen verschiedenen H1-AH-2G hinsichtlich sedierender Wirkungen (50). Laut Leitlinie werden die H1-AH-2G Astemizol und Terfenadin aufgrund möglicher kardiotoxischer Wirkungen nicht empfohlen. Bestehende Evidenz unterstützt die Gabe von Bilastin, Cetirizin, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocetirizin, Loratadin und Rupatadin. Die Leitlinie empfiehlt ein modernes H1-AH-2G in Standarddosierung als Therapie der ersten Wahl. Jedoch wird keine Empfehlung für ein spezifisches H1-AH-2G ausgesprochen. Zusätzlich wird als Therapie der zweiten Wahl bei Patienten mit chronischer Urtikaria, die auf ein standarddosiertes H1-AH-2G nicht ansprechen,

eine Dosissteigerung auf das bis zu 4-fache als Off-Label-Use empfohlen, bevor andere Behandlungen erwogen werden. Die Patienten müssen über die Off-Label-Dosierung informiert werden. Eine noch höhere Dosis wird nicht empfohlen. Darüber hinaus kann eine kontinuierliche Einnahme von H1-AH-2G bei Patienten mit chronischer Urtikaria empfohlen werden, die gleichzeitige Anwendung verschiedener H1-AH-2G allerdings nicht (35).

Omalizumab

Bei Patienten mit csU, die auf hochdosierte H1-AH-2G unzureichend angesprochen haben, wird die zusätzliche Gabe von Omalizumab empfohlen. Als Anfangsdosis werden 300 mg alle vier Wochen empfohlen. Laut Leitlinie können bei Patienten, die keinen ausreichenden Nutzen unter Behandlung mit der zugelassenen Dosis zeigen, höhere Dosen und/oder kürzere Intervalle angewandt werden. Die Leitlinie verweist darauf, dass Studien den Einsatz von Omalizumab in Dosierungen von bis zu 600 mg und Intervalle von zwei Wochen unterstützen. Patienten müssen entsprechend informiert werden, dass die Dosiserhöhung und/oder Intervallverkürzung einen Off-Label-Use darstellt (35).

Dupilumab

Im Therapiealgorithmus gleichrangig zu Omalizumab, kann laut internationaler Leitlinie bei Patienten mit csU, die auf hochdosierte H1-AH-2G unzureichend angesprochen haben, die zusätzliche Gabe von Dupilumab empfohlen werden (1).

Remibrutinib

Gemäß internationaler Leitlinie kann, ebenfalls im Therapiealgorithmus gleichrangig zu Omalizumab und Dupilumab, Remibrutinib empfohlen werden (1).

Ciclosporin A

Bei unzureichendem Nutzen einer Behandlung mit Omalizumab und hochdosierten H1-AH-2G kann Ciclosporin A mit einer Dosis von 3 – 5 mg/kg pro Tag zusätzlich zu H1-AH-2G eingesetzt werden. Da jedoch unerwünschte Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ciclosporin A vermehrt auftreten, insbesondere bei längerer Anwendung, wird Ciclosporin A nicht als Standard empfohlen. Zur Behandlung der Urtikaria kann Ciclosporin A nur als Off-Label-Use verabreicht werden. Patienten müssen über den Off-Label-Use des Medikaments informiert werden (35).

Weitere symptomatische Therapien

Laut Leitlinie wird ein langfristiger oder regelmäßiger Einsatz von systemischen Glukokortikosteroiden bei chronischer Urtikaria nicht empfohlen. Falls diese eingesetzt werden, belaufen sich die empfohlenen Dosen auf 20 – 50 mg/Tag Prednisonäquivalent für Erwachsene. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils von systemischen Glukokortikosteroiden wird deren Anwendung nur in Fachzentren empfohlen. Gegebenenfalls muss auch der Zulassungsstatus für chronische Urtikaria in den verschiedenen Ländern berücksichtigt werden. Bei einer akuten Exazerbation der chronischen Urtikaria kann trotzdem eine kurzfristige Behandlung mit oralen Glukokortikosteroiden bis zu maximal zehn Tagen zur Reduktion der Krankheitsdauer und -aktivität sinnvoll sein.

Bei allen Patienten mit Urtikaria soll die Notwendigkeit einer fortgesetzten oder alternativen medikamentösen Behandlung alle drei bis sechs Monate neu evaluiert werden. Diese Empfehlung basiert auf dem variierenden Schweregrad der Urtikaria sowie der Möglichkeit von Spontanremissionen.

In der Leitlinie kann keine Empfehlung für oder gegen spezielle weitere Behandlungsoptionen als Standardtherapien ausgesprochen werden. In besonderen Fällen können diese jedoch erwogen werden. Tabelle 3-5 listet weitere Behandlungsmöglichkeiten für die csU auf. Diese können trotz geringer Evidenz aus Publikationen in bestimmten Kontexten nützlich sein (35).

Tabelle 3-5: Alternative Behandlungsmöglichkeiten bei chronischer spontaner Urtikaria nach Zuberbier et al. (35)

Intervention	Substanz bzw. Substanzklasse
<i>Häufig angewandt</i>	
Antidepressivum	Doxepin ^a
Diät	Pseudoallergenfreie Diät ^b
H2-Antihistaminikum	Ranitidin ^c
Immunsuppressivum	Methotrexat ^d Mycophenolatmofetil
Leukotrienrezeptorantagonist	Montelukast
Sulfonamid	Dapson Sulfasalazin
<i>Gelegentlich angewandt</i>	
Antikoagulation	Warfarin
Antifibrinolytikum	Tranexamsäure
Immunmodulator	IVIG Plasmapherese
Divers	Eigenblut/Serum Hydroxychloroquin
Fototherapie	Schmalband-UV-B oder PUVA
Psychotherapie	Ganzheitliche Medizin
<i>Selten angewandt</i>	
Antikoagulation	Heparin
Immunsuppressivum	Cyclophosphamid Rituximab
Divers	Anti-TNF-alpha Camostatmesilat Colchicin Miltefosin Mirtazapin
<i>Sehr selten angewandt</i>	
Immunsuppressivum	Tacrolimus
Divers	Vitamin D Interferon alpha

Intervention	Substanz bzw. Substanzklasse
a: hat auch H1- und H2-antihistaminergische Eigenschaften b: beinhaltet eine histaminarme Diät, da eine pseudoallergenfreie Diät auch histaminarm ist c: in den meisten Ländern nicht mehr erhältlich; alternative H2-Antihistaminika sind verfügbar, einschließlich Famotidin und Nizatidin, aber die Beweise für ihre Verwendung bei chronischer Urtikaria variieren. d: Behandlung kann in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn chronische spontane Urtikaria und verzögerte Druckurtikaria bei Patienten koexistent sind Anti-TNF-alpha: Antagonisten des Tumornekrosefaktors alpha, IVIG: intravenöse Immunglobuline, PUVA: Psoralen plus Ultraviolett-A bzw. Photochemotherapie, UV-B: Ultraviolett-B	

Seit Erstellung der S3-Leitlinie wurde zudem Dupilumab (Dupixent®) zugelassen und in die Therapieempfehlungen der überarbeiteten internationalen Leitlinie aufgenommen (1). Dupixent® ist angezeigt zur 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 (51).

Therapeutischer Bedarf von csU-Patienten und Bedarfsdeckung durch Remibrutinib

Das übergeordnete Ziel der Behandlung der Urtikaria, einschließlich der csU, ist die Eliminierung von Anzeichen und Symptomen bis zur Spontanremission. Therapie der ersten Wahl sind, wie oben beschrieben, H1-AH-2G (35). Jedoch sprechen mehr als 60 % der Patienten nicht auf Standarddosierungen mit Antihistaminika an. Etwa 37 % der Patienten, die nicht auf Standarddosierungen ansprechen, sprechen auch nicht auf Dosiserhöhungen an (52). Als Behandlungsalternative bei Patienten, die unzureichend auf H1-AH-2G ansprechen, sind derzeit ausschließlich Omalizumab und Dupilumab zugelassen. Dupilumab ist zudem nur bei csU-Patienten angezeigt, die bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben. Die Therapie mit Omalizumab kann zu guter Krankheitskontrolle bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf Antihistaminika führen (53), jedoch spricht ein Teil der Patienten nicht oder nur teilweise auf die Behandlung an (54). Zudem spricht auch ein Teil der Patienten, die mit Omalizumab behandelt werden, nicht innerhalb der ersten vier Wochen auf die Therapie an (55, 56). Sich derzeit in der Entwicklung befindliche Medikamente legen einen Fokus auf Patienten mit Antihistaminikum- und/oder Omalizumab-refraktärer csU (41). Aufgrund der hohen physischen und psychischen Krankheitslast von csU-Patienten (siehe Abschnitt 3.2.1) sind wirksame und verträgliche Behandlungsalternativen von großer Bedeutung.

Remibrutinib ist ein potenter, hochselektiver kovalenter Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor (57). BTK-Inhibitoren hemmen die BTK-vermittelte Degranulation in Mastzellen und die Autoantikörperproduktion in B-Zellen. Sie haben daher das Potenzial, sowohl bei der autoallergischen als auch der autoimmunen csU wirksam zu sein (58). Im Gegensatz zu monoklonalen Antikörpern werden BTK-Inhibitoren wie Remibrutinib oral verabreicht. Sie haben zudem einen günstigen Wirkmechanismus, der auf einen signifikanten pathogenen Signalweg und nicht auf ein einzelnes Molekül abzielt (58).

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-IIb-Dosisfindungsstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Remibrutinib bei csU-Patienten untersucht, die mindestens eine moderate Krankheitsaktivität aufwiesen und deren Erkrankung mit H1-AH-2G unzureichend kontrolliert war. Im Vergleich zu Placebo zeigten sich über alle verabreichten Remibrutinib-Dosen hinweg klinische Verbesserungen, gemessen anhand der Veränderung des UAS7 zwischen Baseline und Woche 4 bzw. Woche 12. Zudem erreichten mehr Patienten in einem der Behandlungsarme ein vollständiges Ansprechen ($\text{UAS7} = 0$) sowie eine gute Krankheitskontrolle ($\text{UAS7} \leq 6$) im Vergleich zu Placebo im Zeitverlauf und bis Woche 12. Klinische Verbesserungen traten bereits in Woche 1 auf und hielten bis zum Ende der Behandlungsphase an. Darüber hinaus wies Remibrutinib in der Phase-IIb-Studie ein günstiges Sicherheitsprofil über alle Dosen hinweg auf. Unerwünschte Ereignisse waren größtenteils mild oder moderat (59).

In zwei Phase-III-Studien mit identischem Studiendesign (REMIX-1 und REMIX-2) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Remibrutinib bei csU-Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit H1-AH-2G weiterhin Symptome hatten und eine lokal zugelassene Dosis H1-AH-2G erhielten. Als zusätzliche Notfallmedikation war ein anderes H1-AH-2G erlaubt, dessen Dosis bis auf das Vierfache der zugelassenen Dosis erhöht werden konnte. Im Vergleich zu Placebo führte Remibrutinib in beiden Studien zu einer signifikant stärkeren Reduktion des UAS7-Scores gegenüber Baseline zu Woche 12 und zeigt, dass unter Behandlung mit Remibrutinib die csU-Symptome verbessert werden. Zudem wies ein signifikant größerer Anteil der mit Remibrutinib behandelten Patienten in beiden Studien zu Woche 12 eine gute Kontrolle der Krankheitsaktivität ($\text{UAS7} \leq 6$) oder sogar eine völlige Abwesenheit von Juckreiz und Nesselsucht ($\text{UAS7} = 0$) auf. Klinische Verbesserungen traten bereits in Woche 1 auf (60). Entsprechende Ergebnisse wurden zu Woche 24 gefunden. So zeigte sich auch hier unter Remibrutinib eine signifikant höhere Reduktion des UAS7 gegenüber Baseline. Ebenso war der Anteil der Patienten, der eine gute Kontrolle der Krankheitsaktivität ($\text{UAS7} \leq 6$) sowie eine völlige Abwesenheit von Juckreiz und Nesselsucht ($\text{UAS7} = 0$) erreichte, unter Remibrutinib signifikant höher als unter Placebo (61, 62). Insgesamt zeigte Remibrutinib ein günstiges Sicherheitsprofil, das im Allgemeinen vergleichbar mit Placebo war (60).

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.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der csU in Deutschland wurde eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben und mit Literaturquellen abgeglichen.

Im Folgenden wird zunächst auf die Methodik der GKV-Routinedatenanalyse zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz eingegangen sowie deren Ergebnisse dargestellt. Zur Überprüfung der externen Validität der GKV-Routinedatenanalyse werden zusätzlich Prävalenz- und Inzidenzdaten aus bestehenden Literaturquellen herangezogen.

Neben der Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz in Abschnitt 3.2.3 diente die GKV-Routinedatenanalyse auch zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5.

Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte gemäß präspezifizierten Kriterien und die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse liegen in Form einer Excel-Datei vor (63). Alle hierauf beruhenden Kalkulationen für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 sind in einer weiteren Excel-Datei detailliert dargestellt (64). Die Berechnungen basieren auf nichtgerundeten Zahlen. Zur Vereinfachung werden in Modul 3 A Zahlenangaben auf maximal drei Nachkommastellen gerundet und kalkulierte Patientenzahlen auf ganze Zahlen gerundet dargestellt.

Datengrundlage der GKV-Routinedatenanalyse

Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte auf Grundlage der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Die DADB beinhaltet umfassende Informationen, die von den deutschen Krankenkassen routinemäßig erhoben werden und für die Vergütung von Leistungserbringern unerlässlich sind. Derzeit umfasst die DADB Daten aus den Jahren 2013 bis 2023 von verschiedenen GKV-Unternehmen, die rund 4,4 Millionen Personen repräsentieren. Alle beteiligten Krankenversicherungen haben einen bundesweiten Einsatzbereich.

Die Vergleichbarkeit der erfassten Bevölkerung mit der gesamten, in der GKV versicherten Bevölkerung wird durch einen jährlichen Abgleich mit den vom Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) veröffentlichten Daten sichergestellt.

Bezogen auf Alter und Geschlecht ist die erfasste Bevölkerung etwas jünger als die deutsche GKV-Gesamtbevölkerung. Dies ist allerdings nur für bestimmte Alters- und Geschlechtsgruppen erkennbar und die größte Abweichung besteht für Frauen ab 60 Jahren. Um diese Abweichung auszugleichen, wird eine alters- und geschlechtsadjustierte Extrapolation angewendet. Hinsichtlich der Morbidität ist die in der Datenbank erfasste Bevölkerung unter Berücksichtigung der Morbiditätsgruppen im stationären und ambulanten Bereich vergleichbar mit der GKV-Gesamtbevölkerung.

Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse

Mithilfe der GKV-Routinedatenanalyse wurde die jährliche Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit csU in Deutschland zwischen 2018 und 2023 ermittelt. Die Jahre 2016 und 2017 dienten dabei nur als Vorbeobachtungsjahre. Für jedes Berichtsjahr bestand die

Studienpopulation aus männlichen und weiblichen Personen, die während des gesamten Berichtsjahres oder bis zum Tod (je nachdem, was zuerst eintrat) voll versichert und somit vollständig beobachtbar waren. Für die Inzidenzanalyse wurde die Studienpopulation weiter auf Personen eingegrenzt, die in den zwei Kalenderjahren vor dem Berichtsjahr oder ab Geburt (je nachdem, was zuerst eintrat) vollversichert und damit vollständig beobachtbar waren.

Für jedes Berichtsjahr wurden prävalente Patienten mit csU anhand der in Tabelle 3-6 aufgeführten ICD-10-GM-Codes nach den folgenden Kriterien identifiziert:

- Zwei gesicherte ambulante oder stationäre Haupt- oder stationäre Nebendiagnosen in unterschiedlichen Quartalen des jeweiligen Berichtsjahres (M2Q-Kriterium) ODER
- Eine gesicherte ambulante oder stationäre Haupt- oder stationäre Nebendiagnose und mindestens eine Verschreibung von Omalizumab im selben Quartal wie die Diagnose

Tabelle 3-6: Diagnosecodes für die Patientenpopulation

Patientengruppe	ICD-10-GM-Code	ICD-10-GM Beschreibung
csU	L50.1	Idiopathische Urtikaria
	L50.8	Sonstige Urtikaria
	L50.9	Urtikaria, nicht näher bezeichnet
csU: chronische spontane Urtikaria, ICD-10-GM: International Classification of Diseases, 10 th Revision, German Modification		

Patienten mit zusätzlichen Diagnosen für chronische Urtikaria und/oder chronische induzierbare Urtikaria wurden als csU-Patienten gewertet, sofern die oben genannten Selektionskriterien erfüllt waren.

Für jedes Berichtsjahr wurden inzidente Patienten als Subgruppe der prävalenten Patienten identifiziert. Zusätzlich zu den für prävalente Patienten genannten Kriterien durfte bei inzidenten Patienten in den beiden Kalenderjahren vor dem Berichtsjahr keine csU diagnostiziert worden sein.

Die Ergebnisse der Prävalenz- und Inzidenzanalyse waren die Anzahl der prävalenten bzw. inzidenten Personen pro Berichtsjahr, stratifiziert nach Altersgruppen (0 – 11, 12 – 17, > 18 Jahre) und Geschlecht (männlich/weiblich). Umfasste eine Subgruppe weniger als 10 Personen, wurden die Ergebnisse so zusammengefasst, dass sie mindestens 10 Personen pro Subgruppe umfassten, um unter Berücksichtigung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen darstellbar zu sein.

Zusätzlich wurde für das Berichtsjahr 2023 die Altersverteilung der prävalenten bzw. inzidenten Personen (Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, 25 %-Quartil, Median, 75 %-Quartil, Maximum) angegeben.

Alle Patientenzahlen wurden auf das deutsche GKV-System und auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet, adjustiert für Alter und Geschlecht. Die extrapolierten Zahlen wurden als geschätzte Anzahl von Personen und eine Prävalenz/Inzidenz pro 100.000 Personen im deutschen GKV-System bzw. in der Gesamtbevölkerung angegeben. Die Hochrechnung basierte auf den vom BAS und dem Statistischen Bundesamt veröffentlichten Zahlen der GKV-Versicherten.

Ergebnisse zur Prävalenz der csU

Ergebnisse zur Prävalenz der GKV-Routinedatenanalyse

In Tabelle 3-7 sind die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zur Prävalenz der erwachsenen Patienten mit csU in den Jahren 2018 – 2023 für die DADB, die GKV sowie die deutsche Gesamtbevölkerung dargestellt.

Tabelle 3-7: Prävalenz der Erwachsenen mit chronischer spontaner Urtikaria in der GKV-Routinedatenanalyse in den Jahren 2018 – 2023

Jahr	Bezugspopulation	N	Absolute csU-Prävalenz	Relative csU-Prävalenz in %
2018	DADB	2.414.261	8.458	0,350
	GKV	61.811.718	219.355	0,355
	Deutsche Gesamtbevölkerung	69.421.785	245.249	0,353
2019	DADB	2.441.254	8.917	0,365
	GKV	62.046.601	229.114	0,369
	Deutsche Gesamtbevölkerung	69.488.809	255.644	0,368
2020	DADB	2.424.861	8.848	0,365
	GKV	62.192.746	229.608	0,369
	Deutsche Gesamtbevölkerung	69.411.087	255.286	0,368
2021	DADB	2.426.311	9.544	0,393
	GKV	62.263.513	246.471	0,396
	Deutsche Gesamtbevölkerung	69.373.865	273.478	0,394
2022	DADB	2.458.016	9.667	0,393
	GKV	62.867.158	248.571	0,395
	Deutsche Gesamtbevölkerung	69.202.552	272.734	0,394
2023	DADB	2.495.716	9.690	0,388
	GKV	63.081.857	245.439	0,389
	Deutsche Gesamtbevölkerung	69.481.875	269.690	0,388
csU: chronische spontane Urtikaria, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, N: Gesamtzahl der Personen in der Bezugspopulation Quelle: (63)				

Im Jahr 2018 wurden in der DADB 8.458 (0,350 %) erwachsene Versicherte als prävalente csU-Patienten aufgegriffen. Hochgerechnet auf die Population der GKV sowie die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus 219.355 (0,355 %) bzw. 245.249 (0,353 %) erwachsene csU-Patienten. Da die Hochrechnung der Prävalenz aus der DADB auf die Prävalenz in der GKV und in der deutschen Gesamtbevölkerung stratifiziert nach Alter und Geschlecht erfolgte, unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

In den Jahren 2019 – 2023 liegt die Prävalenz jeweils etwas höher als im Jahr 2018. Sie beträgt zwischen 0,365 % (2019, 2020) und 0,393 % (2021, 2022) in der DADB. Im aktuellsten

Berichtsjahr 2023 wurden 9.690 (0,388 %) prävalente csU-Patienten in der DADB identifiziert. Hochgerechnet auf die Population der GKV sowie die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus für das Jahr 2023 245.439 (0,389 %) bzw. 269.690 (0,388 %) erwachsene csU-Patienten.

Vergleich der GKV-Routinedatenanalyse mit Angaben aus der Literatur

Tabelle 3-8 liefert einen Überblick über relevante Publikationen mit den entsprechenden Angaben zur Prävalenz der csU. Da Remibrutinib für die Behandlung der csU bei Erwachsenen zugelassen ist, jedoch in die Publikationen teilweise auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden, werden bei Angabe der Prävalenz Hinweise zum Alter der Bezugspopulation in den einzelnen Studien ergänzt. Bei Publikationen, die auch Kinder und Jugendliche in ihre Berechnungen miteinbeziehen, wird die Prävalenz nach Möglichkeit nur für die erwachsene Population dargestellt.

Tabelle 3-8: Angaben zur Prävalenz der chronischen spontanen Urtikaria in der Literatur

Quelle	Analyse-zeitraum	N	Methodik/ Datenbasis	Bezugspopulation	Prävalenz (%)
Balp et al. (2017) (65)	2011, 2012, 2015	36.000	Retrospektive Querschnittsstudie/ Befragungsdaten	Stratifizierte, repräsentative Zufallsstichprobe der brasilianischen Bevölkerung	≥ 18 Jahre: 0,21
Balp et al. (2025) (66)	2020	62.319	Retrospektive Querschnittsstudie/ Befragungsdaten	Repräsentative Quotenstichprobe der deutschen Bevölkerung	≥ 18 Jahre: 0,79
Broder et al. (2015) (20)	2012	5,8 Mio.	Retrospektive Querschnittsstudie/ Krankenkassendaten	Privatversicherte eines kommerziellen Krankenversicherungsplans in den USA	12 – 24 Jahre: 0,065 25 – 44 Jahre: 0,130 45 – 64 Jahre: 0,119 ≥ 65 Jahre: 0,097
Chu et al. (2017) (67)	2009 – 2012	22,5 Mio. ^a	Retrospektive Längs- und Querschnittsstudie/ Krankenkassendaten	Versicherte in Taiwan	0,79 ^{a, b}
Criado et al. (2021) (68)	2011 – 2017	19.568	Retrospektive Querschnittsstudie/ Registerdaten Krankenhaus	Krankenhauspatienten einer dermatologischen Abteilung in Brasilien	8 – 83 Jahre ^c : 0,777 ^d

Quelle	Analyse- zeitraum	N	Methodik/ Datenbasis	Bezugspopulation	Prävalenz (%)
Kim et al. (2018) (69)	2010 – 2013	1,4 Mio. ^a	Retrospektive Querschnittsstudie/ Krankenkassendaten	Stratifizierte, repräsentative Zufallsstichprobe der Versicherten in Korea	1,67 ^{a, c}
Lapi et al. (2016) (25)	2002 – 2013	n. a.	Retrospektive Querschnittsstudie/ Daten aus elektronischen Patientenakten	Hausarztpatienten repräsentativ für italienische Bevölkerung	≥ 15 Jahre: 0,38 ^a
Raciborski et al. (2018) (70)	2014	4.897	Retrospektive Querschnittsstudie/ Befragungsdaten	Stichprobe der polnischen Bevölkerung	15 – 74 Jahre: 0,6
Vietri et al. (2015) (71)	2010 – 2012	197.463 ^f	Retrospektive Querschnittsstudie/ Befragungsdaten	Stratifizierte, repräsentative Zufallsstichprobe der US-amerikanischen Bevölkerung	≥ 18 Jahre: 0,13
Weller et al. (2022) (24)	2017	3,5 Mio.	Retrospektive Querschnittsstudie/ Krankenkassendaten	Stratifizierte Stichprobe von gesetzlich Versicherten in Deutschland	18 – ≤ 30 Jahre: 0,27 30 – ≤ 40 Jahre: 0,31 40 – ≤ 50 Jahre: 0,39 50 – ≤ 60 Jahre: 0,41 60 – ≤ 70 Jahre: 0,42 70 – ≤ 80 Jahre: 0,42 ≥ 80 Jahre: 0,38
Wertenteil et al. (2019) (72)	2012 – 2017	29,2 Mio.	Retrospektive Querschnittsstudie/ Daten aus elektronischen Patientenakten	Versicherte und Selbstzahler aus 27 integrierten Versorgungszentren in den USA	≥ 18 Jahre: 0,23 ^g
Wolk et al. (2024) (73)	2022	905	Prospektive Querschnittsstudie/ Befragungsdaten	Arbeitnehmer eines Pharmaunternehmens	3,8 ^b

Quelle	Analyse-zeitraum	N	Methodik/ Datenbasis	Bezugspopulation	Prävalenz (%)
Zazzali et al. (2012) (74)	2007 – 2008 ^h	7,6 Mio.	Retrospektive Querschnittsstudie/ Krankenkassendaten	Privatversicherte in den USA	0,08 ⁱ
a: Angaben für das aktuellste Jahr b: keine Angabe zum Mindestalter der eingeschlossenen Population c: Altersspanne bezieht sich auf alle Patienten mit Urtikaria d: 152 (Patienten mit csU) / 19.568 (Summe der Patienten in der dermatologischen Abteilung) e: keine Angabe zum Mindestalter der eingeschlossenen Population; Durchschnittsalter csU-Patienten 2013: 39,14; Durchschnittsalter Patienten ohne chronische Urtikaria 2013: 38,45 f: 270 (Teilnehmer mit chronischer Nesselsucht und Verschreibung zu deren Behandlung) + 809 (Teilnehmer, die chronische Nesselsucht erlebt hatten) + 196.384 (Teilnehmer, die nie chronische Nesselsucht erlebt hatten) g: standardisierte Punktprävalenz h: 01.07.2007 – 30.06.2008 i: keine Angabe zum Mindestalter der eingeschlossenen Population; Durchschnittsalter: 36,0 Jahre csU: chronische spontane Urtikaria; Mio.: Millionen; N: Anzahl der Personen in Bezugspopulation; n. a.: nicht angegeben; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)					

Die Angaben zur csU-Prävalenz aus der Literatur liegen in einem Bereich von 0,065 % – 3,8 %. Diese starken Schwankungen lassen sich auf Unterschiede in der Methodik bzw. Datenbasis sowie der Bezugspopulation zurückführen. Nur zwei Publikationen berichten eine Prävalenz über 1,0 % (69, 73). Davon basiert die höchste identifizierte Prävalenz mit 3,8 % auf Befragungsdaten der Arbeitnehmer eines Pharmaunternehmens (73). Aufgrund der selektiven Bezugspopulation sind die Ergebnisse dieser Studie nur sehr begrenzt auf die deutsche GKV-Population sowie die deutsche Gesamtbevölkerung übertragbar. Kim et al. (69) berichten eine Prävalenz von 1,67 % auf Basis von Krankenkassendaten in Korea. Die vergleichsweise hohe Prävalenz lässt sich möglicherweise auf geografische Unterschiede in der Prävalenz sowie leicht abweichende Aufgreifkriterien für den Einschluss von Patienten im Gegensatz zur vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse zurückführen.

Die anderen Publikationen, die auf Krankenkassendaten beruhen, weisen eine Prävalenz in einem Bereich von 0,065 % – 0,79 % aus. So liegt die Prävalenzrate bei Broder et al. (20) sowie bei Zazzali et al. (74) mit 0,065 % – 0,130 % bzw. 0,08 % in einem relativ niedrigen Bereich. Beide Publikationen basieren jedoch auf Krankenkassendaten von Privatversicherten in den Vereinigten Staaten von Amerika, sie sind daher nicht mit den Angaben zu gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland vergleichbar. Balp et al. (66) berichten eine Prävalenz von 0,79 % für Deutschland. Die Datenbasis bildeten Befragungsdaten: Patienten gaben selbst an, ob sie eine Diagnose für csU von ihrem Arzt erhalten hatten. Die Nachteile von Selbstangaben in Fragebögen gilt es bei Einordnung der geschätzten Prävalenzzahlen zu berücksichtigen. Bei Chu et al. (67), die ebenfalls eine Prävalenz von 0,79 % berichten, wurden leicht abweichende Aufgreifkriterien für den Einschluss von Patienten im Gegensatz zur vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse definiert. So musste neben einer csU-Diagnose auch die Verschreibung

eines H1-Antihistaminikums vorliegen. Zudem könnten geografische Unterschiede eine Rolle spielen, da die Studie auf Versicherten aus Taiwan basiert. Die Studie von Weller et al. (24) basiert auf Krankenkassendaten von gesetzlich Versicherten in Deutschland und identifiziert eine Prävalenz von 0,27 % – 0,42 % über verschiedene Altersgruppen hinweg.

Die vorliegende GKV-Routinedatenanalyse weist eine csU-Prävalenz von 0,350 % – 0,396 % aus und liegt damit in einem vergleichbaren Bereich zu einer anderen Publikation, die ebenfalls auf Krankenkassendaten in Deutschland basiert (24). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die identifizierten Prävalenzraten valide erscheinen.

Ergebnisse zur geschlechtsspezifischen Prävalenz der GKV-Routinedatenanalyse

In Tabelle 3-9 sind die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zur Prävalenz der erwachsenen Patienten mit csU in der deutschen Gesamtbevölkerung in den Jahren 2018 – 2023 nach Geschlecht dargestellt.

Tabelle 3-9: Prävalenz der Erwachsenen mit chronischer spontaner Urtikaria in der deutschen Gesamtbevölkerung in den Jahren 2018 – 2023 nach Geschlecht

Jahr	Frauen		Männer	
	Absolute csU-Prävalenz	Relative csU-Prävalenz in %	Absolute csU-Prävalenz	Relative csU-Prävalenz in %
2018	161.529	0,456	83.720	0,246
2019	169.348	0,477	86.296	0,254
2020	168.183	0,474	87.103	0,256
2021	181.221	0,511	92.258	0,272
2022	180.057	0,508	92.677	0,274
2023	178.439	0,503	91.251	0,269
csU: chronische spontane Urtikaria Quelle: (63)				

Die Prävalenz der csU ist bei Frauen über alle Jahre hinweg deutlich höher als bei Männern. Im aktuellsten Berichtsjahr 2023 liegt die Prävalenz für Frauen bei 0,503 %, während sie für Männer bei 0,269 % liegt. Die meisten Studien berichten in Übereinstimmung einen höheren Frauenanteil bei csU-Patienten (siehe Abschnitt 3.2.1). In der Studie von Weller et al. (2022) auf Basis von deutschen Krankenkassendaten wird eine Prävalenz bei Frauen von 0,44 % berichtet, im Gegensatz zu 0,26 % bei Männern.

Ergebnisse zur Inzidenz der csU

Ergebnisse zur Inzidenz der GKV-Routinedatenanalyse

In Tabelle 3-10 sind die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zur Inzidenz der erwachsenen Patienten mit csU in den Jahren 2018 – 2023 für die DADB, die GKV sowie die deutsche Gesamtbevölkerung dargestellt.

Tabelle 3-10: Inzidenz der Erwachsenen mit chronischer spontaner Urtikaria in der GKV-Routinedatenanalyse in den Jahren 2018 – 2023

Jahr	Bezugspopulation	N	Absolute csU-Inzidenz	Relative csU-Inzidenz in %
2018	DADB	2.064.549	1.360	0,066
	GKV	61.811.718	40.339	0,065
	Deutsche Gesamtbevölkerung	69.421.785	45.104	0,065
2019	DADB	2.206.481	1.515	0,069
	GKV	62.046.601	42.124	0,068
	Deutsche Gesamtbevölkerung	69.488.809	46.938	0,068
2020	DADB	2.221.683	1.315	0,059
	GKV	62.192.746	36.509	0,059
	Deutsche Gesamtbevölkerung	69.411.087	40.513	0,058
2021	DADB	2.238.566	1.464	0,065
	GKV	62.263.513	40.529	0,065
	Deutsche Gesamtbevölkerung	69.373.865	44.803	0,065
2022	DADB	2.258.442	1.475	0,065
	GKV	62.867.158	41.213	0,066
	Deutsche Gesamtbevölkerung	69.202.552	44.957	0,065
2023	DADB	2.274.493	1.452	0,064
	GKV	63.081.857	40.408	0,064
	Deutsche Gesamtbevölkerung	69.481.875	44.203	0,064
csU: chronische spontane Urtikaria, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, N: Gesamtzahl der Personen in der Bezugspopulation Quelle: (63)				

Im Jahr 2018 wurden in der DADB 1.360 (0,066 %) erwachsene Versicherte als inzidente csU-Patienten aufgegriffen. Hochgerechnet auf die Population der GKV sowie die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus 40.339 (0,065 %) bzw. 45.104 (0,065 %) erwachsene csU-Patienten. Da die Hochrechnung der Inzidenz aus der DADB auf die Inzidenz in der GKV und in der deutschen Gesamtbevölkerung stratifiziert nach Alter und Geschlecht erfolgte, unterscheiden sich die Anteile geringfügig.

In den Jahren 2019 – 2023 war die Inzidenz weitestgehend konstant, mit Ausnahme einer leichten Erhöhung im Jahr 2019 (1.515 bzw. 0,069 % inzidente csU-Patienten in der DADB)

und einer leichten Verringerung im Jahr 2020 (1.315 bzw. 0,059 % inzidente csU-Patienten in der DADB). Im aktuellsten Berichtsjahr 2023 wurden 1.452 (0,064 %) inzidente Patienten in der DADB identifiziert. Hochgerechnet auf die Population der GKV sowie die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich hieraus 40.408 (0,064 %) bzw. 44.203 (0,064 %) neuerkrankte, erwachsene csU-Patienten pro Jahr.

Vergleich der GKV-Routinedatenanalyse mit Angaben aus der Literatur

Tabelle 3-11 liefert einen Überblick über relevante Publikationen mit den entsprechenden Angaben zur Inzidenz der csU. Analog zur Prävalenz werden bei Angabe der Inzidenz Hinweise zum Alter der Bezugspopulation in den einzelnen Studien ergänzt. Bei Publikationen, die auch Kinder und Jugendliche in ihre Berechnungen miteinbeziehen, wird die Inzidenz nach Möglichkeit nur für die erwachsene Population dargestellt.

Tabelle 3-11: Angaben zur Inzidenz der chronischen spontanen Urtikaria in der Literatur

Quelle	Analyse-zeitraum	N	Methodik/ Datenbasis	Bezugspopulation	Inzidenz
Chu et al. (2017) (67)	2009 – 2012	22,5 Mio. ^a	Retrospektive Längs- und Querschnitts- studie/ Krankenkassen- daten	Versicherte in Taiwan	0,50 % ^{a, b}
Lapi et al. (2016) (25)	2002 – 2013	n. a.	Retrospektive Querschnitts- studie/ Daten aus elektronischen Patientenakten	Hausarztpatienten repräsentativ für italienische Bevölkerung	≥ 15 Jahre: 1,30/1.000 Perso- nenjahre ^a
Ronconi et al. (2025) (75)	2021	5.262.772 ^a	Retrospektive Querschnitts- studie/ Krankenkassen- daten	Stichprobe der italienischen Bevölkerung	0,003 % ^c
Weller et al. (2022) (24)	2017	3,5 Mio.	Retrospektive Querschnitts- studie/ Krankenkassen- daten	Stratifizierte Stichprobe von gesetzlich Versicherten in Deutschland	18 – ≤ 30 Jahre: 0,11 % 30 – ≤ 40 Jahre: 0,09 % 40 – ≤ 50 Jahre: 0,10 % 50 – ≤ 60 Jahre: 0,08 % 60 – ≤ 70 Jahre: 0,09 % 70 – ≤ 80 Jahre: 0,07 % ≥ 80 Jahre: 0,08 %

Quelle	Analyse- zeitraum	N	Methodik/ Datenbasis	Bezugspopulation	Inzidenz
a: Angaben für das aktuellste Jahr b: keine Angabe zum Mindestalter der eingeschlossenen Population c: keine Angabe zum Mindestalter der eingeschlossenen Population; auch Einbezug von pädiatrischen Patienten; Durchschnittsalter: 37 Jahre Mio.: Millionen; N: Anzahl der Personen in Bezugspopulation; n. a.: nicht angegeben					

Im Vergleich zur Prävalenz berichten nur wenige Studien Zahlen zur Inzidenz der csU. Die identifizierten Studien unterscheiden sich jedoch ebenso hinsichtlich der verwendeten Methodik bzw. Datenbasis sowie der Bezugspopulation. In der Studie von Chu et al. (67) wird eine Inzidenz von 0,50 % berichtet. Als Datenbasis dienten Krankenkassendaten von Versicherten in Taiwan. Wie bereits beschrieben wurden in der Studie jedoch leicht abweichende Aufgreifkriterien für den Einschluss von Patienten im Gegensatz zur vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse definiert. So musste neben einer csU-Diagnose auch die Verschreibung eines H1-Antihistaminikums vorliegen. Zudem könnten geografische Unterschiede in der Inzidenz bestehen. Lapi et al. (25) identifizierten auf Basis von Daten aus elektronischen Patientenakten von Hausarztpatienten eine Inzidenz von 1,30/1.000 Personenjahren. Eingeschlossen wurden Patienten ab einem Alter von 15 Jahren. Ronconi et al. (75) berichten eine Inzidenz von 0,003 %. Als Datenbasis wurden Krankenkassendaten herangezogen. Die Aufgreifkriterien für csU-Patienten basierten dabei hauptsächlich auf einer Hospitalisierung und/oder Einweisung in die Notaufnahme sowie die Verschreibung von Omalizumab. Zudem wurden auch pädiatrische Patienten miteinbezogen. Damit unterscheidet sich die Definition der Studienpopulation von der vorliegenden GKV-Routinedatenanalyse. Mit der Studie von Weller et al. (24) steht eine Studie basierend auf Krankenkassendaten von gesetzlich Versicherten in Deutschland zur Verfügung. Dabei wird eine Inzidenz von 0,07 % – 0,11 % über verschiedene Altersgruppen hinweg berichtet.

Die vorliegende GKV-Routinedatenanalyse zeigt eine csU-Inzidenz von 0,058 % – 0,069 % und liegen damit etwas unter den in der Studie aus Deutschland berichteten Inzidenzzahlen, jedoch noch in einem vergleichbaren Rahmen (24). Unter Berücksichtigung der begrenzten Studienlage sowie methodischen Unterschieden lässt sich daher feststellen, dass die in der GKV-Routinedatenanalyse identifizierten Inzidenzzahlen plausibel sind.

Ergebnisse zur geschlechtsspezifischen Inzidenz der GKV-Routinedatenanalyse

In Tabelle 3-12 sind die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zur Inzidenz der erwachsenen Patienten mit csU in der deutschen Gesamtbevölkerung in den Jahren 2018 – 2023 nach Geschlecht dargestellt.

Tabelle 3-12: Inzidenz der Erwachsenen mit chronischer spontaner Urtikaria in der deutschen Gesamtbevölkerung in den Jahren 2018 – 2023 nach Geschlecht

Jahr	Frauen		Männer	
	Absolute csU-Inzidenz	Relative csU-Inzidenz in %	Absolute csU-Inzidenz	Relative csU-Inzidenz in %
2018	29.588	0,083	15.516	0,046
2019	30.900	0,087	16.038	0,047
2020	26.017	0,073	14.496	0,043
2021	30.268	0,085	14.535	0,043
2022	29.882	0,084	15.076	0,045
2023	28.754	0,081	15.449	0,045
csU: chronische spontane Urtikaria Quelle: (63)				

Die Inzidenz der csU ist bei Frauen über alle Jahre hinweg deutlich höher als bei Männern. Im aktuellsten Berichtsjahr 2023 liegt die Inzidenz für Frauen bei 0,081 %, während sie für Männer bei 0,045 % liegt. Eine ähnliche Geschlechterverteilung liegt bei den Prävalenzzahlen vor (siehe Tabelle 3-9). Im Zeitverlauf blieb die Inzidenz nach Geschlecht relativ konstant.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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)
Remibrutinib für		
A1 Erwachsene mit csU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer csU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	4.262 - 6.083	3.925 - 5.602
A2 Erwachsene mit csU, die auf eine vorhergehende Behandlung mit Anti-IgE-Antikörpern im Rahmen ihrer csU-Therapie unzureichend angesprochen haben	6.564 - 8.385	6.045 - 7.722

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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.

Remibrutinib wird gemäß Anwendungsgebiet für die Behandlung der csU bei Erwachsenen mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika, angewendet (76). Im Vergleich zur in Abschnitt 3.2.3 berechneten GKV-Population mit csU müssen daher weitere Anpassungen vorgenommen werden, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen. So muss zunächst bestimmt werden, wie viele csU-Patienten eine Behandlung mit H1-Antihistaminika erhielten. Da Antihistaminika in Deutschland mehrheitlich verschreibungsfrei erhältlich sind, ist eine hinreichend genaue Erfassung anhand von GKV-Abrechnungsdaten, die nur verschreibungspflichtige Arzneimittel enthalten, nicht möglich. Zudem umfasst die Zielpopulation ausschließlich Patienten, die unzureichend auf H1-Antihistaminika ansprechen. In den GKV-Routinedaten gibt es weder Angaben darüber, welche H1-Antihistaminika-Dosis verordnet bzw. eingenommen wurde, noch ob die Patienten ein ausreichendes Ansprechen zeigten.

Daher wird die Zielpopulation hilfsweise über die Verordnungsdaten von Omalizumab ermittelt. Da die csU-Anwendungsgebiete von Omalizumab und Remibrutinib mit Ausnahme adoleszenter Patienten nahezu identisch sind, wird angenommen, dass alle csU-Patienten, die

Omalizumab erhielten, auch die Voraussetzungen einer Behandlung mit Remibrutinib erfüllen würden. Die Aufteilung der Zielpopulation auf die beiden Subpopulationen erfolgt anhand von Ansprechraten aus den klinischen Studien von Omalizumab. Dabei wird folgendem Schema gefolgt:

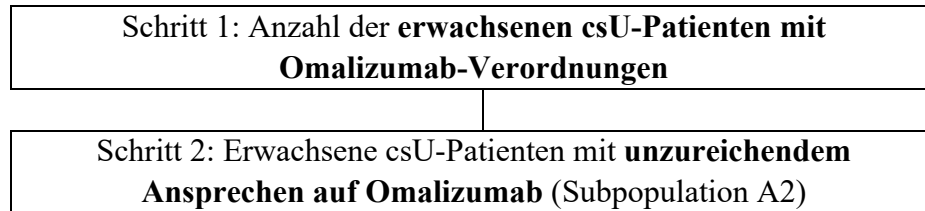


Abbildung 3-2: Einzelne Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Zur Bestimmung der Zielpopulation werden die Daten der GKV-Routinedatenanalyse, Daten des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit sowie Literaturangaben verwendet.

Schritt 1: Anzahl der erwachsenen csU-Patienten mit Omalizumab-Verordnungen

Zur Ermittlung der Anzahl der csU-Patienten mit Omalizumab-Verordnungen werden innerhalb der in Abschnitt 3.2.3 bestimmten, prävalenten csU-Population diejenigen Patienten identifiziert, die mindestens zwei Omalizumab-Verordnungen im jeweiligen Berichtsjahr vorweisen können. Es wurden ausschließlich Omalizumab-Verordnungen eingeschlossen, die im selben Quartal mit einer csU-Diagnose ausgestellt wurden oder im darauffolgenden Quartal. Dies soll gewährleisten, dass nur Omalizumab-Verordnungen erfasst werden, die der Behandlung des vorliegenden Anwendungsgebietes dienen.

Da die GKV-Routinedatenanalyse nur Ergebnisse bis einschließlich 2023 enthält, werden die analysierten Omalizumab-Patienten der Jahre 2018 bis 2023 linear extrapoliert (siehe Abbildung 3-3). Hierfür wurde in Excel eine Regressionsgerade an die verfügbaren Datenpunkte angelegt und auf Basis der ermittelten Gleichung die erwarteten Omalizumab-Patienten für die Jahre 2024 bis 2027 berechnet (siehe Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15). Für das Jahr 2027 wird die Zielpopulation für Remibrutinib somit auf insgesamt 11.647 Patienten geschätzt.

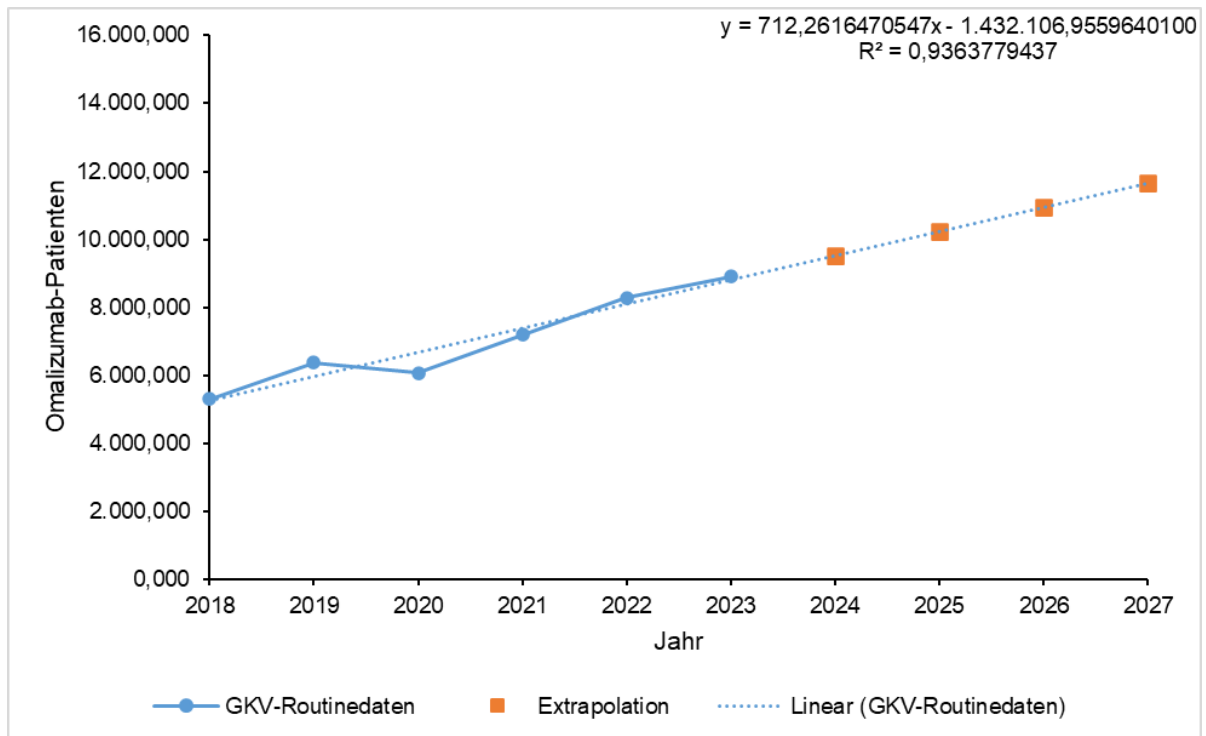


Abbildung 3-3: Lineare Extrapolation der Omalizumab-Patienten für die kommenden Jahre
[Quelle: (63), S. 7]

Tabelle 3-14: Patienten mit Omalizumab-Verordnung in den Jahren 2018 – 2023

Jahr	Bezugspopulation	csU-Patienten mit mind. zwei Omalizumab-Verordnungen
2018	DADB	220
	GKV	5.296
	Deutsche Gesamtbevölkerung	5.926
2019	DADB	263
	GKV	6.362
	Deutsche Gesamtbevölkerung	7.075
2020	DADB	250
	GKV	6.069
	Deutsche Gesamtbevölkerung	6.739
2021	DADB	292
	GKV	7.198
	Deutsche Gesamtbevölkerung	7.971
2022	DADB	334
	GKV	8.273
	Deutsche Gesamtbevölkerung	9.048
2023	DADB	366
	GKV	8.909
	Deutsche Gesamtbevölkerung	9.765
csU: chronische spontane Urtikaria, DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, N: Gesamtzahl der Personen in der Bezugspopulation Quelle: (63), S. 7		

Tabelle 3-15: Zielpopulation 2027: Lineare Extrapolation der Omalizumab-Patienten

Jahr	Bezugspopulation	Zielpopulation^a
2024	GKV (Extrapolation)	9.511
2025	GKV (Extrapolation)	10.223
2026	GKV (Extrapolation)	10.935
2027	GKV (Extrapolation)	11.647
a: Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation ist die in Abbildung 3-3 angegebene Gleichung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (64), S. 4		

Schritt 2: Erwachsene csU-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Omalizumab (Subpopulation A2)

Die Subpopulation A2 umfasst innerhalb der Zielpopulation alle Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf Omalizumab zeigen. Aufgrund mangelnder Informationen zum Therapieansprechen in GKV-Routinedaten wird hierfür auf Angaben aus der Literatur zurückgegriffen.

Da sowohl gemäß aktuell gültiger S3-Leitlinie wie auch internationaler Leitlinie das übergeordnete Therapieziel der pharmakologischen Behandlung die vollständige Kontrolle der Symptome ist bzw. frei von Anzeichen und Symptomen zu sein, wird zur Operationalisierung das vollständige Ansprechen (UAS7 = 0) herangezogen (siehe auch Erläuterungen in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2), jeweils zu Woche 12 und 24. Die daraus resultierenden Spannen bilden mögliche Unsicherheiten ab.

Tabelle 3-16: Angaben aus der Literatur zum Anteil der csU-Patienten mit vollständigem Ansprechen auf Omalizumab

Quelle	Datenbasis	Anteil der csU-Patienten mit vollständigem Ansprechen zu Woche 12	Anteil der csU-Patienten mit vollständigem Ansprechen zu Woche 24
Casale et al. (2022) [(77), S. S26-S27]	Metaanalyse von RCT (ASTERIA I + ASTERIA II)	40,0 %	k. A.
Kaplan et al. (2015) [(78), S. AB127]	RCT (GLACIAL & ASTERIA I)	33,7 % - 35,8 %	42,5 % - 48,1 %
Hide et al. (2018) [(79), S. 247]	RCT (POLARIS)	35,6 %	k. A.
csU: chronische spontane Urtikaria, RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie			

Anhand der Literaturangaben lässt sich ableiten, dass die entsprechenden Raten für unzureichendes Ansprechen auf Omalizumab zu Woche 12 und 24 zwischen 51,9 % und 66,3 % liegen. Diese Spanne wird auf die in Schritt 1 berechnete Anzahl von csU-Patienten mit Omalizumab-Verordnungen angewendet, um den Anteil der Subpopulation A2 innerhalb der Zielpopulation zu schätzen. So umfasst bei einer ermittelten Zielpopulationsgröße von insgesamt 11.647 Patienten die Subpopulation A2 6.045 bis 7.722 Patienten. Der verbleibende Anteil wird der Subpopulation A1 zugeordnet:

Tabelle 3-17: 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)
Remibrutinib für		
A1 Erwachsene mit csU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer csU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	4.262 - 6.083	3.925 - 5.602
A2 Erwachsene mit csU, die auf eine vorhergehende Behandlung mit Anti-IgE-Antikörpern im Rahmen ihrer csU-Therapie unzureichend angesprochen haben	6.564 - 8.385	6.045 - 7.722

Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zu Angaben aus früheren Beschlüssen

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen keine früheren Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

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.

Es ist mit einer moderaten Vergrößerung der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu rechnen. So zeigt sich anhand der Entwicklung in den Jahren 2018 bis 2023 ein kontinuierlicher Anstieg der csU-Patienten mit Omalizumab-Verordnungen. Die leicht ansteigende Prävalenz sowie die stabile Inzidenz (siehe Abschnitt 3.2.3) stützen diese Annahme. Weiterhin ist durch neue Behandlungsoptionen in der csU mit einer Marktausweitung zu rechnen.

Tabelle 3-18: Änderungen der Omalizumab-Patienten innerhalb der nächsten fünf Jahre

Jahr	Omalizumab-Patienten in der GKV	Omalizumab-Patienten in Deutschland
2027	11.647	12.647
2028	12.360	13.400
2029	13.072	14.152
2030	13.784	14.905
2031	14.496	15.658
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Zur Berechnung der Omalizumab-Patienten für die Jahre 2027 bis 2031 wurde eine lineare Extrapolation der Daten aus der GKV-Routinedatenanalyse für die Jahre 2018 bis 2023 durchgeführt. Quelle: (63), S. 7		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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
Remibrutinib	A1 Erwachsene mit csU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer csU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben	nicht belegt	3.925 - 5.602
	A2 Erwachsene mit csU, die auf eine vorhergehende Behandlung mit Anti-IgE-Antikörpern im Rahmen ihrer csU-Therapie unzureichend angesprochen haben	nicht belegt	6.045 - 7.722

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da für alle Patienten, die grundsätzlich für die Behandlung mit Remibrutinib in Frage kommen, kein Unterschied im Ausmaß des Zusatznutzens besteht, ergibt sich kein Unterschied zwischen der Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation wie zuvor hergeleitet.

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.

Zur Beschreibung der Erkrankung wurden relevante Quellen gezielt recherchiert.

Die Informationen der Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 basierten vorwiegend auf der GKV-Routinedatenanalyse und der beschriebenen Methodik. Literaturangaben zur Prävalenz und Inzidenz wurden zur Prüfung der externen Validität der GKV-Routinedatenanalyse identifiziert. Hierfür wurde in den Datenbanken Medline und Embase sowie im Internet recherchiert. Zusätzlich wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet. Die Treffer wurden hinsichtlich passender Studienpopulation und epidemiologischer Kennzahlen selektiert.

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. Zuberbier T, Abdul Hameed Ansari Z, Abdul Latiff AH, Abuzakouk MM, Agcaoili-De Jesus MS, Agondi RC, et al. The International Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. Allergy. 2026.
2. Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. Allergy Asthma Proc. 2018;39(3):184-90.
3. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. Immunol Rev. 2018;282(1):232-47.
4. Gimenez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, Cugno M, Kulthanan K, Yanase Y, et al. The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(6):2195-208.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy. 2018;73(7):1393-414.
6. Hide M, Kaplan AP. Concise update on the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria (CSU). J Allergy Clin Immunol. 2022;150(6):1403-4.
7. Kaplan A, Lebowitz M, Gimenez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. Allergy. 2023;78(2):389-401.
8. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, Griffini S, Paparella P, Riboldi P, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(3):705-10.
9. Baek YS, Jeon J, Kim JH, Oh CH. Severity of acute and chronic urticaria correlates with D-dimer level, but not C-reactive protein or total IgE. Clin Exp Dermatol. 2014;39(7):795-800.
10. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. Allergy. 2010;65(5):649-56.
11. Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with Helicobacter pylori infection. Int Arch Allergy Immunol. 1999;119(1):60-3.
12. 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.
13. van der Valk PGM, Moret G, Kiemeneij LALM. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. Br J Dermatol. 2002;146(1):110-3.

14. 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.
15. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy.* 2004;59(8):869-73.
16. Toubi E, Vadasz Z. Predictive features associated with chronic spontaneous urticaria recurrence. *J Dermatol.* 2021;48(11):1786-8.
17. Kovalkova E, Fomina D, Borzova E, Maltseva N, Chernov A, Serdoteckova S, et al. Comorbid Inducible Urticaria Is Linked to Non-Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: CURE Insights. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(2):482-90.e1.
18. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(7):641-7.
19. Maurer M, Abuzakouk M, Berard F, Canonica W, Oude Elberink H, Gimenez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy.* 2017;72(12):2005-16.
20. Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(4):313-21.
21. Tzur Bitan D, Berzin D, Cohen A. The association of chronic spontaneous urticaria (CSU) with anxiety and depression: a nationwide cohort study. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(1):33-9.
22. Chang HW, Cheng HM, Yen HR, Hsu CY, Lee YC, Chiang JH, et al. Association between chronic idiopathic urticaria and hypertension: A population-based retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(6):554-8.
23. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I. 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.
24. Weller K, Maurer M, Bauer A, Wedi B, Wagner N, Schliemann S, et al. Epidemiology, comorbidities, and healthcare utilization of patients with chronic urticaria in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(1):91-9.
25. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol.* 2016;174(5):996-1004.
26. Kim HJ, Kim YJ, Lee HJ, Hong JY, Park AY, Chung EH, et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter.* 2019;24(6):e12661.
27. Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol.* 2004;39(9):827-30.
28. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, Fluhr JW, Fok JS, Hawro 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.

29. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy*. 2010;65(1):78-83.
30. Siebenhaar F, Melde A, Magerl M, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):1774-7.
31. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):650-5.
32. Sanchez J, Sanchez A, Cardona R. Dietary Habits in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Evaluation of Food as Trigger of Symptoms Exacerbation. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:6703052.
33. Kolkhir P, Bieber K, Hawro T, Kridin K, Ludwig MA, Olbrich H, et al. Mortality in adult patients with chronic spontaneous urticaria: A real-world cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155(4):1290-8.
34. Zuberbier T, Bernstein JA, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria guidelines: What is new? *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1249-55.
35. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, Brehler R, Brockow K, Dressler C, et al. S3-Leitlinie Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria AWMF-Register-Nr.: 013-028. 2022.
36. Erol K, Ertas SK, Ertas R. Fatigue Is Common and Predicted by Female Gender and Sleep Disturbance in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):469-76.
37. Abdel-Meguid AM, Awad SM, Noaman M, Abdel Gawad AM, Abou-Taleb DAE. Does chronic urticaria affect quality of sleep and quality of life? *J Public Health Res*. 2024;13(2):22799036241243268.
38. Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(2):131-41.
39. Weller K, Winders T, McCarthy J, Raftery T, Saraswat P, Constantinescu C, et al. Urticaria Voices: Real-World Experience of Patients Living with Chronic Spontaneous Urticaria. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(3):747-61.
40. Mosnaim G, Patil D, Kuruvilla M, Hetherington J, Keal A, Mehlis S. Patient and physician perspectives on disease burden in chronic spontaneous urticaria: A real-world US survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025;134(3):315-23.e3.
41. Kolkhir P, Gimenez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):61.
42. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92.
43. Baiardini I, Pasquali M, Braidò F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005;60(8):1073-8.
44. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98.

45. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, 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.e6.
46. Weller K, Donoso T, Magerl M, Aygoren-Pursun E, Staubach P, Martinez-Saguer I, et al. Development of the Angioedema Control Test-A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy.* 2020;75(5):1165-77.
47. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2009;64(10):1417-26.
48. Sabroe RA, Lawlor F, Grattan CEH, Ardern-Jones MR, Bewley A, Campbell L, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with chronic urticaria 2021. *Br J Dermatol.* 2022;186(3):398-413.
49. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA(2)LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-66.
50. Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ.* 2000;320(7243):1184-7.
51. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand: 11/2025). 2025.
52. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillen-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1153-65.
53. Gimenez-Arnau AM, Salman A. Urticaria Beyond Omalizumab: What is Next? Current Treatment Options in Allergy. 2024;11(3):159-66.
54. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, 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.
55. Deza G, Bertolin-Colilla M, Sanchez S, Soto D, Pujol RM, Gimeno R, et al. Basophil FcεRI expression is linked to time to omalizumab response in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):2313-6.e1.
56. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):474-81.
57. Angst D, Gessier F, Janser P, Vulpetti A, Walchli R, Beerli C, et al. Discovery of LOU064 (Remibrutinib), a Potent and Highly Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *J Med Chem.* 2020;63(10):5102-18.
58. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Kolkhir P, Frischbutter S, Scheffel J, Monino-Romero S, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition-An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy.* 2022;77(8):2355-66.
59. Maurer M, Berger W, Gimenez-Arnau A, Hayama K, Jain V, Reich A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(6):1498-506.e2.

60. Metz M, Gimenez-Arnau A, Hide M, Lebwohl M, Mosnaim G, Saini S, et al. Remibrutinib in Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. 2025;392(10):984-94.
61. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled Phase 3 study of remibrutinib (LOU064) to investigate the efficacy, safety, and tolerability for 52 weeks in adult chronic spontaneous urticaria patients inadequately controlled by H1-antihistamines - Clinical Study Report (REMIX-1). 2024.
62. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled Phase 3 study of remibrutinib (LOU064) to investigate the efficacy, safety, and tolerability for 52 weeks in adult chronic spontaneous urticaria patients inadequately controlled by H1-antihistamines - Clinical Study Report (REMIX-2). 2024.
63. Gesundheitsforen Leipzig (GFL). Novartis - Prevalence, incidence of chronic urticaria. 2025.
64. Novartis Pharma GmbH. Berechnungen zu dem Abschnitt 3.2 des Moduls 3 für Remibrutinib im Anwendungsgebiet csU. 2026.
65. Balp MM, Lopes da Silva N, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The Burden of Chronic Urticaria from Brazilian Patients' Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(4):535-45.
66. Balp MM, Krupsky K, Gupta S, Lienhard C, Kohli RK, Patil D, et al. Prevalence, treatment and burden of chronic spontaneous urticaria in five European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(10):1806-17.
67. Chu CY, Cho YT, Jiang JH, Lin EI, Tang CH. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Taiwan: A nationwide population-based study. *J Dermatol Sci*. 2017;88(2):192-8.
68. Criado RFJ, Criado PR, Baldavira N, Cardial D, Gimenez-Arnau AM, Machado Filho CD. What lessons can we learn? Clinical and epidemiological retrospective analysis of 267 patients with urticaria in a Brazilian tertiary center. *An Bras Dermatol*. 2021;96(4):436-41.
69. Kim BR, Yang S, Choi JW, Choi CW, Youn SW. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Korea: A nationwide population-based study. *J Dermatol*. 2018;45(1):10-6.
70. Raciborski F, Klak A, Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D, Sybilski A, Kuna P, et al. Epidemiology of urticaria in Poland - nationally representative survey results. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(1):67-73.
71. Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(4):306-11.
72. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):152-6.
73. Wolk K, Schielein M, Maul JT, Widmayer F, Wanke K, Fischmann W, et al. Patient-reported assessment of medical care for chronic inflammatory skin diseases: an enterprise-based survey. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1384055.
74. Zazzali JL, Broder MS, Chang E, Chiu MW, Hogan DJ. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(2):98-102.
75. Ronconi G, Dondi L, Calabria S, Dondi L, Dell'Anno I, Casoli L, et al. Burden of chronic spontaneous urticaria in Italy through healthcare resource utilization and direct costs: a

- retrospective analysis of real-world using administrative healthcare data. BMC Health Serv Res. 2025;25(1):969.
76. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Remibrutinib (Stand: 04/2026). 2026.
 77. Casale T, Holden M, Trzaskoma B, Bernstein J. Time to clinically meaningful response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;129:S26-S7.
 78. Kaplan AP, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, Rosén K, Omachi TA, et al. Response Patterns in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria (CIU/CSU) Patients Treated with Omalizumab for 24 Weeks in Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials (ASTERIA I and GLACIAL). Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015;135(2).
 79. Hide M, Igarashi A, Yagami A, Chinuki Y, Inomata N, Fukunaga A, et al. Efficacy and safety of omalizumab for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria in Japanese patients: Subgroup analysis of the phase 3 POLARIS study. Allergol Int. 2018;67(2):243-52.

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 3-20 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 3-20: 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) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Remibrutinib (Rhapsido®)	Subpopulationen A1 und A2	Kontinuierlich Zweimal täglich 25 mg oral	365,00 (à 2 x 25 mg)	1	365,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Omalizumab	Subpopulation A1	Kontinuierlich Alle vier Wochen 300 mg s. c.	13,04 ^b (à 300 mg)	1	13,04
Dupilumab (Dupixent®)		Kontinuierlich Alle zwei Wochen 300 mg s. c.	26,07 ^b (à 300 mg)	1	26,07
Omalizumab	Subpopulation A2	Kontinuierlich Alle vier Wochen 600 mg s. c. bis alle zwei Wochen 600 mg s. c.	13,04 ^b (à 600 mg) bis 26,07 ^b (à 600 mg)	1	13,04 bis 26,07
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. a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden in diesem Abschnitt die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. b: Für ein Jahr mit 365 Tagen ergeben sich ca. 52,14 Wochen pro Jahr (365 Tage / 7 Tage = 52,14). Daraus ergeben sich 13,04 Behandlungstage pro Jahr für einen Behandlungsmodus alle vier Wochen (52,14 Wochen / 4 Wochen) bzw. 26,07 Behandlungstage pro Jahr für einen Behandlungsmodus alle zwei Wochen (52,14 Wochen / 2 Wochen). bzw.: beziehungsweise, mg: Milligramm, s. c.: subkutan (subcutaneous)					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Populationen bezieht sich auf die in Abschnitt 3.1.1 beschriebenen Subpopulationen.

Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden in

diesem Abschnitt die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Die exakten Berechnungen können in der Exceltabelle zur Kostenberechnung nachvollzogen werden (1).

Remibrutinib (Rhapsido®)

Rhapsido® wird angewendet zur Behandlung der csU bei Erwachsenen mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika.

Gemäß Fachinformation von Rhapsido® wird eine Dosis von 25 mg zweimal täglich empfohlen, die oral eingenommen wird (2).

Bei der Ermittlung der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wird jeweils von einer Jahresdauer von 365 Tagen ausgegangen. Schaltjahre bleiben unberücksichtigt.

Omalizumab (Omlyclo®)

Omlyclo® wird als Zusatztherapie für die Behandlung der csU bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika angewendet.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 300 mg als subkutane Injektion alle vier Wochen. Jede 300-mg-Dosis wird als eine subkutane Injektion mit 300 mg oder als zwei subkutane Injektionen mit je 150 mg verabreicht. Verordnenden Ärzten wird geraten, die Notwendigkeit der Fortsetzung der Therapie in regelmäßigen Abständen neu zu überprüfen (3). In der Subpopulation A1 wird die zugelassene Standarddosis von Omalizumab angesetzt. Bei einer Gabe alle 4 Wochen ergeben sich im Jahr 13,04 Behandlungen pro Patient und Jahr.

Patienten der Subpopulation A2 sprechen unzureichend auf die Standarddosis von Omalizumab an. Eine unveränderte Fortführung der Therapie kommt nicht in Betracht. Für diese Patienten empfehlen die aktuell gültige S3-Leitlinie und die internationale Leitlinie, die Dosis zu erhöhen und/oder das Intervall zu verkürzen. Demnach wird der Einsatz von Omalizumab in Dosen von bis zu 600 mg und Intervallen von zwei Wochen durch Studien gestützt (4, 5). Bei einer Gabe alle zwei bis vier Wochen ergeben sich im Jahr 13,04 bis 26,07 Behandlungen pro Patient und Jahr.

Dupilumab (Dupixent®)

Dupixent® wird angewendet zur 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.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 300 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen (6). Bei einer Gabe alle zwei Wochen ergeben sich im Jahr 26,07 Behandlungen pro Patient und Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) ^a	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				
Remibrutinib (Rhapsido®)	Subpopulationen A1 und A2	365,00	2 x 25 mg	18.250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Omalizumab	Subpopulation A1	13,04	300 mg	3.910,71 mg
Dupilumab (Dupixent®)		26,07	300 mg	7.821,43 mg
Omalizumab	Subpopulation A2	13,04 bis 26,07	600 mg	7.821,43 mg bis 15.642,86 mg
a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden in diesem Abschnitt die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresverbrauch der in Tabelle 3-21 genannten Arzneimittel wurde auf Basis der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels sowie der Leitlinienempfehlungen ermittelt (2-5). Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr (Jahresverbrauch) wurde die Anzahl der Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge multipliziert. Die exakten Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (1). Im Folgenden wird die Berechnung für das **zu bewertende Arzneimittel** aufgeführt:

365 Behandlungstage pro Jahr x 25 mg Verbrauch pro Gabe x 2 Gaben pro Tag = 18.250 mg Jahresverbrauch

Für die **zweckmäßige Vergleichstherapie** ergibt sich folgende Berechnung:

Omalizumab (Subpopulation A1)

13,04 Behandlungstage pro Jahr x 300 mg Verbrauch pro Gabe = 3.910,71 mg Jahresverbrauch

Dupilumab (Subpopulation A1)

26,07 Behandlungstage pro Jahr x 300 mg Verbrauch pro Gabe = 7.821,43 mg Jahresverbrauch

Omalizumab (Subpopulation A2)

13,04 Behandlungstage pro Jahr x 600 mg Verbrauch pro Gabe = 7.821,43 mg Jahresverbrauch

bis

26,07 Behandlungstage pro Jahr x 600 mg Verbrauch pro Gabe = 15.642,86 mg
Jahresverbrauch

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: 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		
Remibrutinib (Rhapsido®)	1.879,53 € 25 mg Filmtabletten, 60 Stück (N2)	1.773,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Omalizumab (Omyclo®)	4.172,18 € 150 mg Injektionslösung i.e. Fertigspr., 10 Stück (N3)	3.935,43 €
Dupilumab (Dupixent®)	3.886,33 € 300 mg Inj.-Lsg.im Fertigpen, 6 Stück (N3)	3.665,90 €

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

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Lauer-Taxe online (Stand: 15.04.2026) entnommen.

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung sowie den Herstellerabschlag in Höhe von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V für das Jahr 2026.

In Tabelle 3-22 wird jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt. Eine Auflistung aller in Deutschland verfügbarer Packungen und Berechnungen zur Bestimmung der wirtschaftlichsten Packungsgröße befinden sich in der Exceltabelle zur Kostenberechnung (1).

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 3-23 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 3-23: 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				
Nicht zutreffend				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der jeweiligen Fachinformation fallen weder für Remibrutinib als zu bewertendes Arzneimittel noch für Omalizumab und Dupilumab als zVT zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (2, 3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (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 3-25: 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			
Nicht zutreffend			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-26: 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					
Remibrutinib (Rhapsido®)	Subpopulationen A1 und A2	21.580,14 €	0	0	21.580,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Omalizumab (Omyclo®)	Subpopulation A1	10.260,23 €	0	0	10.260,23 €
Dupilumab (Dupixent®)		15.929,21 €	0	0	15.929,21 €
Omalizumab (Omyclo®)	Subpopulation A2	20.520,46 € bis 41.040,91 €	0	0	20.520,46 € bis 41.040,91 €

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.

Da mit Remibrutinib erstmals ein BTK-Inhibitor zur Behandlung der csU zur Verfügung steht, liegen keine spezifischen Daten aus der Versorgungspraxis vor. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind derzeit Omalizumab und Dupilumab zugelassen (siehe Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2). Wie unter Abschnitt 3.2.4 beschrieben ist eine moderate Erhöhung der Zielpopulation zu erwarten. Dies lässt sich einerseits aus der kontinuierlichen Entwicklung der Omalizumab-Patientenzahlen ableiten, andererseits aus der leicht ansteigenden Prävalenz im Anwendungsgebiet. Zudem ist durch die Zulassung neuer Behandlungsoptionen mit einer Marktausweitung zu rechnen.

Gemäß Fachinformation ist Remibrutinib bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert (2). Es wird jedoch erwartet, dass sich hieraus kein relevanter Einfluss auf den Versorgungsanteil ergibt.

Informationen zu Therapieabbrüchen ergeben sich aus den beiden randomisierten kontrollierten Studien REMIX-1 und REMIX-2 mit Remibrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet. In der Studie REMIX-1 bzw. REMIX-2 brachen 12,5 % bzw. 12,7 % die jeweilige Studie vor Woche 24 ab (7, 8).

Die Therapie mit Remibrutinib erfolgt ausschließlich im ambulanten Versorgungsbereich.

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.

Es sind keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten infolge von Versorgungsanteilen zu erwarten.

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 Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der Arzneimittel entstammen der jeweiligen Fachinformation sowie der deutschen S3-Leitlinie (4).

Die Angaben zu den Kosten stammen aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.04.2026).

Die Annahmen zur Abschätzung der Versorgungsanteile entstammen der Fachinformation von Remibrutinib sowie den Studienberichten der zitierten Studien.

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. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Remibrutinib und die zweckmäßige Vergleichstherapie bei csU-Patienten. 2026.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Remibrutinib (Stand: 04/2026). 2026.
3. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Omlyclo™ 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Omlyclo™ 150 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11/2025). 2025.
4. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, Brehler R, Brockow K, Dressler C, et al. S3-Leitlinie Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria AWMF-Register-Nr.: 013-028. 2022.
5. Zuberbier T, Abdul Hameed Ansari Z, Abdul Latiff AH, Abuzakouk MM, Agcaoili-De Jesus MS, Agondi RC, et al. The International Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. Allergy. 2026.
6. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand: 11/2025). 2025.
7. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled Phase 3 study of remibrutinib (LOU064) to investigate the efficacy, safety, and tolerability for 52 weeks in adult chronic spontaneous urticaria patients inadequately controlled by H1-antihistamines - Clinical Study Report (REMIX-1). 2024.
8. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled Phase 3 study of remibrutinib (LOU064) to investigate the efficacy, safety, and tolerability for 52 weeks in adult chronic spontaneous urticaria patients inadequately controlled by H1-antihistamines - Clinical Study Report (REMIX-2). 2024.

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 folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung entstammen der Fachinformation von Remibrutinib (1).

Rhapsido wird angewendet zur Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria (csU) bei Erwachsenen mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Remibrutinib beträgt 25 mg oral zweimal täglich, einmal morgens und einmal abends.

Wenn ein Patient die Einnahme einer oder mehrerer Dosen von Remibrutinib versäumt, soll der Patient angewiesen werden, die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt einzunehmen. Zusätzliche Dosen von Remibrutinib sollen nicht eingenommen werden, um die versäumte Dosis oder die versäumten Dosen auszugleichen.

Die Notwendigkeit einer Fortführung der Therapie ist durch die verordnenden Ärzte in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung bei Patienten abubrechen, die nach 24 Wochen auf die Behandlung der csU nicht angesprochen haben.

Unterbrechung der Behandlung

Abhängig von der Art der Operation und dem Blutungsrisiko wird empfohlen, die Einnahme von Remibrutinib für 3 bis 7 Tage vor und für 3 bis 7 Tage nach einer Operation zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Remibrutinib bei Patienten über 65 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Remibrutinib wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Rhapsido sollte nicht bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren angewendet werden, da die Auswirkungen auf die Reifung der humoralen Immunität (z. B. Bildung von schützenden Immunglobulinen und B-Gedächtniszellen) nicht bekannt sind.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remibrutinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Remibrutinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Die Tabletten dürfen nicht zerteilt, zerstoßen oder zerkaut werden, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis korrekt verabreicht wird.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko von Blutungen

Bei Patienten, die mit Remibrutinib behandelt wurden, sind leichte bis mittelschwere mukokutane Blutungen aufgetreten. Die am häufigsten gemeldeten Ereignisse waren Blutergüsse, wie Petechien und Kontusionen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Antithrombotika zusammen mit Remibrutinib erhalten, kann ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Die Risiken und der Nutzen bei gleichzeitiger Verabreichung von Antithrombotika mit Remibrutinib müssen gegeneinander abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine signifikante Blutung hindeuten. Bei Verdacht auf signifikante Blutungen sollte die Behandlung mit Remibrutinib unterbrochen werden. Nach Abklingen der Blutung kann die Behandlung wieder aufgenommen werden, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen das Risiko überwiegt.

Eine Unterbrechung der Behandlung mit Remibrutinib wird für 3 bis 7 Tage vor und für 3 bis 7 Tage nach der Operation empfohlen, je nach Art der Operation und des Blutungsrisikos (siehe Abschnitt 4.2).

Impfungen

Die Sicherheit von Remibrutinib in Verbindung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebend- oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen wird daher während der Behandlung mit Remibrutinib nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Sicherheit von Remibrutinib mit Nicht-Lebendimpfstoffen wurde untersucht, daher können Nicht-Lebendimpfstoffe während der Behandlung mit Remibrutinib verabreicht werden. Um die Immunantwort auf Nicht-Lebendimpfstoffe zu optimieren, sollte eine Unterbrechung der Remibrutinib-Behandlung in Betracht gezogen werden (von 1 Woche vor der geplanten Impfung bis 2 Wochen nach der Impfung) (siehe Abschnitt 4.5).

Wechselwirkungen

Remibrutinib ist ein Substrat des Enzyms Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), daher besteht ein Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden oder die Aktivität von CYP3A4 modulieren (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Remibrutinib-Exposition und kann folglich das Risiko für Nebenwirkungen von Remibrutinib erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A4-Induktoren verringert die Remibrutinib-Exposition und kann folglich die Wirksamkeit von Remibrutinib verringern. Die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A4-Induktoren muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen, Patienten häufiger auf mögliche Nebenwirkungen zu überwachen, wenn Remibrutinib zusammen mit Substraten des P-Glykoproteins (P-gp) und des *Breast Cancer*

Resistance Proteins (BCRP) mit geringem therapeutischen Index angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Remibrutinib wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert.

Wirkstoffe, die die Blutkonzentration von Remibrutinib erhöhen können

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Remibrutinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren muss vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir, einem starken CYP3A4-/P-gp-Inhibitor, führte zu einem 4,3-fachen Anstieg der *Area under the curve* (AUC) und zu einem 3,3-fachen Anstieg der $C_{\max}$ von Remibrutinib.

Wirkstoffe, die die Blutkonzentration von Remibrutinib reduzieren können

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Remibrutinib mit starken oder mäßigen CYP3A4-Induktoren muss vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin (starker bis mäßiger CYP3A4-Induktor) reduzierte die Exposition von Remibrutinib im Blut um 74 % ($C_{\max}$) und 78 % (AUC).

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Remibrutinib verändert werden können

Transporter-Substrate/Inhibitoren

Es wird empfohlen, die Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Remibrutinib und P-gp- sowie BCRP-Substraten mit geringem therapeutischen Index häufiger auf mögliche Nebenwirkungen zu überwachen, insbesondere wenn minimale Konzentrationsveränderungen zu Nebenwirkungen führen können. Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin (ein P-gp-Substrat mit geringem therapeutischen Index) und Remibrutinib führte zu einem 1,4-fachen Anstieg der AUC und einem 2,1-fachen Anstieg der $C_{\max}$ von Digoxin. Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin (einem BCRP-Substrat ohne geringem therapeutischen Index) und Remibrutinib führte zu einem 1,7-fachen Anstieg der AUC und einem 1,6-fachen Anstieg der $C_{\max}$ von Rosuvastatin.

In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen führte der Einfluss der Anwendung von Remibrutinib (100 mg zweimal täglich) auf die Pharmakokinetik von Midazolam (einem sensitivem CYP3A4-Substrat) zu einem Anstieg der AUC um 43 % und einem Anstieg der $C_{\max}$ von Midazolam um 27 %. Die Wirkung der klinischen Dosis von Remibrutinib (25 mg zweimal täglich) wurde nicht untersucht und könnte sich davon unterscheiden. Remibrutinib sollte nicht bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4-Substraten mit geringen

therapeutischen Indizes (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Digoxin, Warfarin, Carbamazepin) angewendet werden.

Orale Kontrazeptiva

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Remibrutinib mit oralen Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel (CYP3A4-Substrate) enthalten, wird kein negativer Einfluss auf die Wirksamkeit von Kontrazeptiva erwartet, da deren Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Remibrutinib 100 mg zweimal täglich nicht vermindert war (1,28- bzw. 1,36-fache Erhöhung der $C_{\max}$ und 1,16- bzw. 1,39-fache Erhöhung der AUC).

Auswirkung von Remibrutinib auf die Immunantwort auf Impfstoffe

Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten vor, die Remibrutinib erhalten. Diese Impfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Remibrutinib angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Basierend auf einer Studie zur Immunantwort auf Impfungen an gesunden Probanden können Nicht-Lebendimpfstoffe während der Behandlung mit Remibrutinib verabreicht werden. Um die Immunantwort auf Nicht-Lebendimpfstoffe zu optimieren, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Remibrutinib (1 Woche vor einer geplanten Impfung bis 2 Wochen nach der Impfung) in Betracht gezogen werden.

Studie zur Immunantwort auf Impfungen

In einer placebokontrollierten Studie an gesunden Probanden, die Remibrutinib 100 mg zweimal täglich erhielten, wurde die Immunantwort auf Nicht-Lebendimpfstoffe nicht signifikant beeinträchtigt, wenn Remibrutinib für 1 Woche vor bis 2 Wochen nach der Impfung unterbrochen wurde. Die gleichzeitige Behandlung mit Remibrutinib war jedoch mit einer 60%igen Verringerung der Ansprechraten auf den T-Zell-unabhängigen Polysaccharid-Impfstoff PPV23, einer 21%igen Verringerung der IgG-Antwort auf den Schlitzschnecken-Hämocyanin (*keyhole limpet haemocyanin*, KLH)-Impfstoff (T-Zell-abhängiges Neoantigen), vergleichbaren Ansprechraten (1%ige bis 14%ige Verringerung) für 3 der 4 Antigene im Influenza-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einer 27%igen Verringerung für 1 der 4 Influenza-Antigene verbunden.

Auswirkung von Remibrutinib auf Antithrombotika

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Remibrutinib mit Antikoagulanzen vor. Die Risiken und Vorteile einer gleichzeitigen Anwendung von Antithrombotika mit Remibrutinib müssen abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 and 4.8).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Remibrutinib und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode (Methoden, bei denen die Schwangerschaftsrate unter 1 % liegt) anwenden. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass tierexperimentelle Studien gezeigt haben, dass Remibrutinib für den sich entwickelnden Fötus schädlich ist (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Remibrutinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Rhapsido während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Remibrutinib/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Remibrutinib und für 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Remibrutinib auf die Fertilität beim Menschen vor. Es wurden keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität an männlichen und weiblichen Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

[...]

Überdosierung

In den klinischen Phase-I-Studien gab es bei Dosen von bis zu 600 mg Remibrutinib pro Tag keine Hinweise auf dosislimitierende unerwünschte Ereignisse. Anzeichen und Symptome einer Überdosierung von Remibrutinib wurden nicht festgestellt, und es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Remibrutinib.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und bei Bedarf unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Gemäß Fachinformation ist Remibrutinib in der Originalverpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

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

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

Für erwachsene Patienten mit csU mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Gemäß Annex IIb handelt es sich bei Remibrutinib um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel (2).

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

Für erwachsene Patienten mit csU mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die in der Formatvorlage oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID der EPAR-Produktinformation. Dort ist Folgendes aufgeführt (2):

Risikomanagement-Plan (RMP):

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing authorisation holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderungen durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Für erwachsene Patienten mit csU mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU Safety Risk Management Plan beschrieben (3).

Die relevanten Abschnitte sind in Tabelle 3-27 aufgeführt.

Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU Safety Risk Management Plan (3)

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwerwiegende Blutungsereignisse	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung SmPC Abschnitt 4.2 SmPC Abschnitt 4.4 SmPC Abschnitt 4.5 SmPC Abschnitt 4.8 SmPC Abschnitt 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Packungsbeilage Abschnitt 4 Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten Studie CLOU064A2303B (Vorlage des finalen Studienberichts: November 2027)
Teratogenität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung SmPC Abschnitt 4.6 SmPC Abschnitt 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten Keine
Malignitäten	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung Keine Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten Studie CLOU064A2303B (Vorlage des finalen Studienberichts: November 2027)
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei langfristiger Nutzung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Signalen hinausgehen

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung Keine	Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten Studie CLOU064A2303B (Vorlage des finalen Studienberichts: November 2027)

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

Für erwachsene Patienten mit csU mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Weitere Anforderungen bestehen nicht.

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

Für erwachsene Patienten mit csU mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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 Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation von Remibrutinib (Stand: 04/2026) (1), die Annexe des EPAR (2) sowie der EU SRMP (3) 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 3.4.6 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 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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Remibrutinib (Stand: 04/2026). 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). Rhapsido: EPAR - Product Information. 2026.
3. Novartis. EU Safety Risk Management Plan - Final. 2026.

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 3-10 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 3-10 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)
	keine		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: 04/2026 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, 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 3-10 bei.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Remibrutinib (Stand: 04/2026). 2026.

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

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/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 Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Im Zulassungsdossier übermittelte Studien								
1	CCFZ53 3H12201 BC	Clinical- Trials.gov, CTIS (NCT0382 7798, 2023- 509296- 16-00) (1, 2)	laufend	17.07.2024	nein	(3)	128	17
2	CLOU06 4A1301	Clinical- Trials.gov (NCT0504 8342) (4)	abge- schlos- sen		nein	(5)	84	0
3	CLOU06 4A2101	Clinical- Trials.gov (NCT0575 3592) (6)	abge- schlos- sen		nein	(7)	37	0
4	CLOU06 4A2201	Clinical- Trials.gov, EudraCT (NCT0392 6611, 2018- 000993- 31) (8, 9)	abge- schlos- sen		nein	(10)	311	26
5	CLOU06 4A2201E 1	Clinical- Trials.gov, EudraCT (NCT0410 9313, 2019- 001074- 29) (11, 12)	abge- schlos- sen		nein	(13)	68	0
6	CLOU06 4A2301	Clinical- Trials.gov, EudraCT	abge- schlos- sen		ja	(16)	470	0

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/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 Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
		(NCT0503 0311, 2021- 000471- 37) (14, 15)						
7	CLOU06 4A2302	Clinical- Trials.gov, EudraCT (NCT0503 2157, 2021- 000424- 35) (17, 18)	abge- schlos- sen		ja	(19)	455	62
8	CLOU06 4A2303 B	Clinical- Trials.gov, CTIS (NCT0551 3001, 2024- 510818- 33-00) (20, 21)	laufend	17.01.2024	nein	(22)	455	35
9	CLOU06 4A2304	Clinical- Trials.gov, CTIS (NCT0604 2478, 2022- 502161- 19-00) (23, 24)	laufend	11.09.2025	nein	(25)	227	19
10	CLOU06 4A2305	Clinical- Trials.gov, EudraCT (NCT0579 5153, 2022- 002838- 13) (26, 27)	abge- schlos- sen		nein	(28)	144	18

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/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 Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
11	CLOU06 4D12201	Clinical- Trials.gov, EudraCT (NCT0394 4707, 2018- 003609- 24) (29, 30)	abge- schlos- sen		nein	(31)	76	16
12	CLOU06 4E12201	Clinical- Trials.gov, EudraCT (NCT0403 5668, 2018- 004387- 54) (32, 33)	abge- schlos- sen		nein	(34)	73	13
13	CLOU06 4F12301	Clinical- Trials.gov, CTIS (NCT0567 7451, 2022- 502159- 78-00) (35, 36)	laufend	24.04.2026	nein	(37)	56	5
14	CLOU06 4M1230 1	Clinical- Trials.gov, CTIS (NCT0597 6243, 2023- 505739- 12-01) (38, 39)	laufend	23.05.2025	nein	(40)	115	3
15	CLOU06 4X2101	Clinical- Trials.gov (NCT0391 8980) (41)	abge- schlos- sen		nein	(42)	186	169
16	CQGE03 1C2302	Clinical- Trials.gov, EudraCT	abge- schlos- sen		nein	(45)	1.072	118

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/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 Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
		(NCT0358 0369, 2018- 000839- 28) (43, 44)						
17	CQGE03 1C2303	Clinical- Trials.gov, EudraCT (NCT0358 0356, 2018- 000840- 24) (46, 47)	abge- schlos- sen		nein	(48)	1.078	92
18	CLOU06 4C12101	CTIS (2023- 506760- 13-00) (49)	abge- schlos- sen		nein	Data on file	16	0
19	CLOU06 4C12301	Clinical- Trials.gov, CTIS (NCT0514 7220, 2023- 509345- 12-00) (50, 51)	laufend	26.11.2025	nein	Data on file	1.001	0
20	CLOU06 4C12302	Clinical- Trials.gov, CTIS (NCT0515 6281, 2023- 509372- 41-00) (52, 53)	laufend	26.11.2025	nein	Data on file	1.011	6
21	CLOU06 4I12201	Clinical- Trials.gov, EudraCT	abge- schlos- sen		nein	Data on file	76	0

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/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 Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
		(NCT0543 2388, 2021- 006950- 30) (54, 55)						
Zusätzlich im Rahmen des Dossiers vorgelegte Studien								
-								
Gesamt							7.139	599
In Prozent (%)								8,39
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System, EudraCT: EU Clinical Trials Register								

Tabelle 3-30: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet – ohne NCT-Nummer oder CTIS-Nummer

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 Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Im Zulassungsdossier übermittelte Studien								
1	CLOU06 4A02103	Nicht vorhanden	abge-schlos-sen		nein	(56)	46	46
2	CLOU06 4A02104	Nicht vorhanden	abge-schlos-sen		nein	(57)	40	0
3	CLOU06 4F12101	Nicht vorhanden	abge-schlos-sen		nein	(58)	107	89
4	CLOU06 4X1101	Nicht vorhanden	abge-schlos-sen		nein	(59)	48	0
5	CLOU06 4X2104	Nicht vorhanden	abge-schlos-sen		nein	(60)	7	0
6	CLOU06 4X2105	Nicht vorhanden	abge-schlos-sen		nein	(61)	32	0
7	CLOU06 4X2102	Nicht vorhanden	abge-schlos-sen		nein	Data on file	30	30
8	CLOU06 4X2103	Nicht vorhanden	abge-schlos-sen		nein	Data on file	17	0
Zusätzlich im Rahmen des Dokuments vorgelegte Studien								
-								
Gesamt							327	165
In Prozent (%)								50,46
^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.

1. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Subject and Investigator Blinded, Placebo-controlled and Multi-center Platform Study, to Assess Efficacy and Safety of Different Investigational Drugs in Patients With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. 2019.
2. CTIS. A randomized, subject and investigator blinded, placebo controlled and multi-center platform study, to assess efficacy and safety of different investigational drugs in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa. 2023.
3. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CCFZ533H12201BC. 2025.
4. ClinicalTrials.gov. A Multicenter, Open-label Phase 3 Study of Remibrutinib (LOU064) to Investigate the Safety, Tolerability and Efficacy for 52 Weeks in Adult Japanese Chronic Spontaneous Urticaria Patients Inadequately Controlled by H1-antihistamines. 2021.
5. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064A1301. 2025.
6. ClinicalTrials.gov. A Phase 1, Open-label, Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Remibrutinib (LOU064) in Participants With Hepatic Impairment Compared to Matched Healthy Participants With Normal Hepatic Function. 2022.
7. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064A2101. 2025.
8. ClinicalTrials.gov. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo- Controlled Phase 2b Dose-finding Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of LOU064 in Adult Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Patients Inadequately Controlled by H1-antihistamines. 2019.
9. EudraCT. A multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled Phase 2b dose-finding study to investigate the efficacy, safety and tolerability of LOU064 in adult chronic spontaneous urticaria (CSU) patients inadequately controlled by H1-antihistamines. 2018.
10. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064A2201. 2025.
11. ClinicalTrials.gov. An Open-label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of LOU064 in Eligible Subjects With CSU Who Have Participated in CLOU064A2201. 2019.
12. EudraCT. An open-label, multicenter, extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of LOU064 in eligible subjects with CSU who have participated in CLOU064A2201. 2019.
13. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064A2201E1. 2025.
14. ClinicalTrials.gov. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Remibrutinib (LOU064) to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability for 52 Weeks in Adult Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Patients Inadequately Controlled by H1-antihistamines. 2021.

15. EudraCT. A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled Phase 3 study of remibrutinib (LOU064) to investigate the efficacy, safety, and tolerability for 52 weeks in adult chronic spontaneous urticaria patients inadequately controlled by H1-antihistamines. 2021.
16. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064A2301. 2025.
17. ClinicalTrials.gov. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Remibrutinib (LOU064) to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability for 52 Weeks in Adult Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Patients Inadequately Controlled by H1-antihistamines 2021.
18. EudraCT. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of remibrutinib (LOU064) to investigate the efficacy, safety and tolerability for 52 weeks in adult chronic spontaneous urticaria (CSU) patients inadequately controlled by H1-antihistamines. 2021.
19. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064A2302. 2025.
20. ClinicalTrials.gov. A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal and Open-label Extension Study Followed by Long-term Open-label Treatment Cycles to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Remibrutinib (LOU064) in Adult Chronic Spontaneous Urticaria Patients Who Completed the Preceding Remibrutinib Phase 3 Studies. 2022.
21. CTIS. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal and open-label extension study followed by long-term open-label treatment cycles to assess the efficacy, safety and tolerability of remibrutinib (LOU064) in adult chronic spontaneous urticaria patients who completed the preceding remibrutinib Phase 3 studies). 2024.
22. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064A2303B. 2025.
23. ClinicalTrials.gov. A Global, Multicenter, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group, Phase 3b Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Remibrutinib 25 mg b.i.d. in Comparison to Placebo With Omalizumab 300 mg Every 4 Weeks as Active Control Over 52 Weeks in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Inadequately Controlled by Second Generation H1-antihistamines and an Open-label 52-week Optional Extension to Assess Long-term Efficacy, Safety and Tolerability of Remibrutinib 25 mg b.i.d. 2023.
24. CTIS. A global, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, Phase 3b study to assess the efficacy, safety, and tolerability of remibrutinib 25 mg b.i.d. in comparison to placebo with omalizumab 300 mg every 4 weeks as active control over 52 weeks in adult patients with chronic spontaneous urticaria inadequately controlled by second-generation H1-antihistamines and an open-label 52-week optional extension to assess long-term efficacy, safety and tolerability of remibrutinib 25 mg b.i.d. 2022.
25. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064A2304. 2025.
26. ClinicalTrials.gov. A Multicenter, Open-label Phase 3 Study: Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Inadequately Controlled by H1-antihistamines Treated With Remibrutinib up to 12 Weeks. 2023.

27. EudraCT. A multicenter, open-label Phase 3 study: ambulatory blood pressure monitoring in adult patients with chronic spontaneous urticaria inadequately controlled by H1-antihistamines treated with remibrutinib up to 12 weeks. 2022.
28. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064A2305. 2025.
29. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Subject- and Investigator-blinded, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of LOU064 in Patients With Inadequately Controlled Asthma. 2019.
30. EudraCT. A randomized, subject- and investigator-blinded, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of LOU064 in patients with inadequately controlled asthma. 2018.
31. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064D12201. 2025.
32. ClinicalTrials.gov. An Adaptive Phase 2 Randomized Double-blind, Placebo-controlled Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Multiple LOU064 Doses in Patients With Moderate to Severe Sjögren's Syndrome (LOUiSSe). 2019.
33. EudraCT. An adaptive Phase 2 randomized double-blind, placebo-controlled multi-center study to evaluate the safety and efficacy of multiple LOU064 doses in patients with moderate to severe Sjögren's Syndrome (LOUiSSe). 2018.
34. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064E12201. 2025.
35. ClinicalTrials.gov. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics and Safety of Remibrutinib (LOU064) for 24 Weeks in Adolescents From 12 to Less Than 18 Years of Age With Chronic Spontaneous Urticaria Inadequately Controlled by H1-antihistamines Followed by an Optional Open-label Extension for up to Another 3 Years and an Optional Safety Long-term Treatment-free Follow-up Period for up to an Additional 3 Years. 2022.
36. CTIS. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, pharmacokinetics and safety of remibrutinib (LOU064) for 24 weeks in adolescents from 12 to less than 18 years of age with chronic spontaneous urticaria inadequately controlled by H1-antihistamines followed by an optional open-label extension for up to another 3 years and an optional safety long-term treatment-free follow-up period for up to an additional 3 years. 2022.
37. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064F12301. 2025.
38. ClinicalTrials.gov. A 52-week Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Basket Study With an Open-label Extension to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Remibrutinib (LOU064) in Chronic Inducible Urticaria (CINDU) in Adults Inadequately Controlled by H1-antihistamines. 2023.
39. CTIS. A 52-week multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, basket study with an open-label extension to investigate the efficacy, safety, and tolerability of remibrutinib (LOU064) in Chronic Inducible Urticaria (CINDU) in adults inadequately controlled by H1-antihistamines. 2023.
40. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064M12301. 2025.

41. ClinicalTrials.gov. A 6-part First-in-human Study of LOU064 Consisting of a 4-part Randomized, Double-blind, Placebo-controlled SAD and MAD Study to Investigate the Safety and Tolerability in Healthy Volunteers, Subjects With Atopic Diathesis and Subjects With Atopic Dermatitis, an Open-label Food Effect Study and a Double-blind Formulation Effect Study in Healthy Volunteers. 2015.
42. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064X2101. 2025.
43. ClinicalTrials.gov. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Active and Placebo-controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ligelizumab (QGE031) in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) in Adolescents and Adults Inadequately Controlled With H1-antihistamines. 2018.
44. EudraCT. A multi-center, randomized, double-blind, active and placebo-controlled study to investigate the safety and efficacy of ligelizumab (QGE031) in the treatment of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) in adolescents and adults inadequately controlled with H1-antihistamines. 2018.
45. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CQGE031C2302. 2025.
46. ClinicalTrials.gov. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Active and Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ligelizumab (QGE031) in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) in Adolescents and Adults Inadequately Controlled With H1-antihistamines. 2018.
47. EudraCT. A multi-center, randomized, double-blind, active and placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of ligelizumab (QGE031) in the treatment of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) in adolescents and adults inadequately controlled with H1-antihistamines. 2018.
48. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CQGE031C2303. 2025.
49. CTIS. A study to investigate the pharmacokinetics of remibrutinib in CSF in healthy participants. 2023.
50. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Study, Comparing the Efficacy and Safety of Remibrutinib Versus Teriflunomide in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis, Followed by Extended Treatment With Open-label Remibrutinib. 2021.
51. CTIS. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of remibrutinib versus teriflunomide in participants with relapsing multiple sclerosis, followed by extended treatment with open-label remibrutinib. 2023.
52. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Study, Comparing the Efficacy and Safety of Remibrutinib Versus Teriflunomide in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis, Followed by Extended Treatment With Open-label Remibrutinib 2021.
53. CTIS. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of remibrutinib versus teriflunomide in participants with relapsing multiple sclerosis, followed by extended treatment with open-label remibrutinib 2023.
54. ClinicalTrials.gov. A One Month, Investigator and Participant Blinded Study to Investigate the Efficacy and Safety of Remibrutinib (LOU064) at Multiple Dose Levels in Adult Participants With Peanut Allergy. 2022.

55. EudraCT. A one month, investigator and participant blinded study to investigate the efficacy and safety of remibrutinib (LOU064) at multiple dose levels in adult participants with peanut allergy. 2021.
56. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064A02103. 2025.
57. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064A02104. 2025.
58. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064F12101. 2025.
59. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064X1101. 2025.
60. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064X2104. 2025.
61. Novartis Pharma GmbH. SAS-Auszug Anzahl Prüfungsteilnehmer Studie CLOU064X2105. 2025.