



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Lebrikizumab (Atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre)

Vom 6. Juni 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	21
B.	Bewertungsverfahren.....	22
1.	Bewertungsgrundlagen	22
2.	Bewertungsentscheidung	22
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2	Nutzenbewertung	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31
5.1	Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH.....	31
5.2	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	54
5.3	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	59

5.4	Stellungnahme: LEO Pharma GmbH	63
5.5	Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	72
5.6	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	78
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	84
5.8	Stellungnahme: DDG, DGAKI.....	87
D.	Anlagen	92
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	92
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	99

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lebrikizumab am 15. Dezember 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 1. Dezember 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lebrikizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lebrikizumab (Ebglyss) gemäß Fachinformation

Ebglyss wird angewendet für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.06.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lebrikizumab:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA 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 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.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
 - Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem) und Tacrolimus (moderates bis schweres atopisches Ekzem)
 - systemische Glukokortikoide (schweres Ekzem)
 - Ciclosporin (schwere atopische Dermatitis)

- Antihistaminika
- Dupilumab
- Baricitinib
- Tralokinumab
- Upadacitinib
- Abrocitinib

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung der atopischen Dermatitis UV-Therapien (UVA/NB-UVB/Balneophototherapie) in Frage, jedoch nicht die UVA1, da sie keine erstattungsfähige Therapie darstellt.

- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab vom 17. Mai 2018 und vom 20. Februar 2020
 - Beschluss über Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): „Balneophototherapie bei atopischem Ekzem“ vom 20. März 2020
 - Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Baricitinib vom 6. Mai 2021 und vom 2. Mai 2024
 - Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tralokinumab vom 6. Januar 2022 und 12. Mai 2023
 - Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Upadacitinib vom 17. Februar 2022
 - Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Abrocitinib vom 7. Juli 2022

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die vorliegenden Patientenpopulationen der Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, steht als Therapieoption der Wirkstoff Dupilumab zur Verfügung. Basierend auf dem Beschluss über die Nutzenbewertung vom 17. Mai 2018 konnte Dupilumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zeigen. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurden darüber hinaus ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Dupilumab für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis festgestellt. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt Dupilumab eine adäquate Therapieoption für Erwachsene und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, dar. Somit liegt Evidenz zum Vorteil für einen Wirkstoff vor, der sich auch in der praktischen Anwendung bewährt hat.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden darüber hinaus die JAK-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib durch den G-BA bewertet. Für den Wirkstoff Upadacitinib wurde bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer

Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen und für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt, durch den G-BA ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Für den Wirkstoff Upadacitinib konnte bei Jugendlichen sowie bei Erwachsenen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt, mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt werden, da für diese Patientenpopulationen keine geeigneten Daten vorlagen. Für Baricitinib wurde durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Für den Wirkstoff Abrocitinib wurde bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Im Vergleich zu den JAK-Inhibitoren ist Dupilumab aufgrund der längeren Marktverfügbarkeit und des guten Wirksamkeits-/Sicherheitsprofils für den deutschen Versorgungskontext weiterhin von vorrangiger Bedeutung. Darüber hinaus bestehen für Teilpopulationen Einschränkungen im Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren. Daher werden Upadacitinib, Baricitinib und Abrocitinib derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

Für den Wirkstoff Tralokinumab wurde bei Erwachsenen sowie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Darüber hinaus handelt es sich bei dem Wirkstoff um eine vergleichsweise neue Therapieoption, deren Stellenwert noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Tralokinumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

Auch bei einer dauerhaften bzw. kontinuierlichen systemischen Therapie können topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 3 bzw. 4 und die Calcineurin-Hemmer (TCI) Tacrolimus und Pimecrolimus gemäß den Leitlinien zusätzlich als topische Therapieoptionen für einzelne Läsionen oder in einem begrenzten Zeitraum angezeigt sein.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie angezeigt ist, stellt Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lebrikizumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Lebrikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

In den zulassungsbegründenden Studien ADvocate, Advocate 2 und ADhere wurde über 16 Wochen ein randomisierter Vergleich gegenüber Placebo durchgeführt. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt, da sich aus ihnen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lebrikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommen, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ebglyss mit dem Wirkstoff Lebrikizumab. Lebrikizumab ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da keine relevante Studie identifiziert werden konnte. Ein Zusatznutzen von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten aus den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab im Indikationsgebiet mittelschwere bis

schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen² und Jugendlichen³, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugrunde gelegt. Die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation ist grundsätzlich plausibel, aber wegen der verwendeten älteren Quellen mit Unsicherheit behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ebglyss (Wirkstoff: Lebrikizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lebrikizumab sollte durch in der Therapie mit atopischer Dermatitis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Lebrikizumab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zugelassen und kann in Kombination mit topischen Kortikosteroiden und/ oder topischen Calcineurininhibitoren eingesetzt werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für die Kombinationsarzneimittel ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden nicht separat aufgeführt.

² Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018.

³ Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Februar 2020.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lebrikizumab	Kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lebrikizumab	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	13,0	13 x 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab	Jugendliche von 12 bis 17 Jahre < 60 kg				
	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
	Jugendliche von 12 bis 17 Jahre ≥ 60 kg und Erwachsene				
	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lebrikizumab 250 mg	3 PEN	3 311,89 €	2,00 €	185,85 €	3 124,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	3 944,20 €	2,00 €	221,96 €	3 720,24 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	3 944,20 €	2,00 €	221,96 €	3 720,24 €
Abkürzungen: PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet

eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Lebrikizumab (Ebglyss); Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Ebglyss 250 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: November 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 1. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lebrikizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lebrikizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. April 2024 14. Mai 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Lebrikizumab (Atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre)

Vom 6. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Mai 2024 (BAnz AT 24.06.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lebrikizumab wie folgt ergänzt:

Lebrikizumab

Beschluss vom: 6. Juni 2024
In Kraft getreten am: 6. Juni 2024
BANz AT 04.07.2024 B6

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. November 2023):

Ebglyss wird angewendet für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juni 2024):

Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

ca. 57 300 bis 62 600 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ebglyss (Wirkstoff: Lebrikizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lebrikizumab sollte durch in der Therapie mit atopischer Dermatitis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lebrikizumab	13 537,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dupilumab	16 183,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 04.07.2024 B6

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Lebrikizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lebrikizumab (Atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lebrikizumab (Atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lebrikizumab
- **Handelsname:** Ebglyss
- **Therapeutisches Gebiet:** Atopische Dermatitis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Almirall Hermal GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-15-D-994)

Modul 1

(PDF 784,38 kB)

Modul 2

(PDF 333,60 kB)

Modul 3A

(PDF 1,07 MB)

Modul 4A

(PDF 6,56 MB)

Anhang 4G zu Modul 4A

(PDF 14,40 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 7,72 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lebrikizumab (Ebglyss)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1035/>

15.03.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lebrikizumab (Atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Ebglyss wird angewendet für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lebrikizumab:

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

Stand der Information: Juli 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 403,98 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 204,68 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2024
 - Mündliche Anhörung: 22.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lebrikizumab - 2023-12-15-D-994*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. April 2024 um 13:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Lebrikizumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Almirall Hermal GmbH	04.04.2024
Lilly Deutschland GmbH	27.03.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	02.04.2024
LEO Pharma GmbH	04.04.2024
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	04.04.2024
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	04.04.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2024
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie	10.04.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Almirall Hermal GmbH						
Hr. Dr. Diemert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Ocker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Sickold	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Henkel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Baudisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Yearley	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Strahwald	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
LEO Pharma GmbH						
Fr. Dr. Link	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Koch	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Ederle	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Stegherr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Henke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Höller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						

Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DDG/DGAKI						
Hr. Prof. Dr. Werfel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Dr. von Kiedrowski	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH

Datum	04. April 2024
Stellungnahme zu	Lebrikizumab/Ebglyss®
Stellungnahme von	<i>Almirall Hermal GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Almirall Hermal GmbH (im Folgenden „Almirall“) ist ein forschendes und in Deutschland produzierendes Unternehmen und ist der für Lebrikizumab verantwortliche pharmazeutische Unternehmer. In dieser Eigenschaft nimmt Almirall zum IQWiG-Bewertungsbericht des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens mit der Vorgangsnummer 2023-12-15-D-994 Stellung.</p> <p>Hintergrund</p> <p>Lebrikizumab (Ebglyss®) ist ein rekombinanter, monoklonaler IgG4-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an das Zytokin Interleukin-13 (IL-13) bindet. Die europäische Zulassung für Ebglyss® wurde am 16. November 2023 erteilt. Lebrikizumab wird zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg angewendet, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1]. Entsprechend der Zulassung umfasst die Zielpopulation von Lebrikizumab damit Patienten⁴, deren Lebensqualität ohne</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

⁴ In der vorliegenden Stellungnahme wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit die generische männliche Form verwendet, von der Formulierung sind sowohl Patienten als auch Patientinnen umfasst.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wirksame Behandlung stark eingeschränkt ist. Patienten mit milder AD, die ihre Erkrankung bei akutem Bedarf mit topischer Behandlung gut kontrollieren können, sind <u>nicht</u> die Zielpopulation von Lebrikizumab.</p> <p>Die atopische Dermatitis ist eine chronische, nicht kontagiöse Hauterkrankung, die mit unterschiedlichen Hautveränderungen einhergeht. Insbesondere der mit der Erkrankung assoziierte Juckreiz beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten sowohl auf physischer als auch psychischer Ebene [2]. Der starke Juckreiz verhindert zudem einen erholsamen Schlaf, was weitreichende Konsequenzen für das Leben der Patienten haben kann [3]. Eine frühzeitige und wirksame Behandlung kann daher eine lebensverändernde Maßnahme sein, die z. B. die Tage mit Arbeitsunfähigkeit reduzieren kann [3] oder Patienten ermöglicht, eine anspruchsvollere Karriere zu wählen [4].</p> <p>Lange Zeit stand für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, keine wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung. In den letzten Jahren hat sich diese Situation deutlich verbessert: seit 2017 sind mit Dupilumab, Tralokinumab, Baricitinib, Upadacitinib und Abrocitinib fünf Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkstoffprofilen zugelassen worden. Da es sich um eine chronische Erkrankung mit teilweise lebenslanger Behandlung handelt und z. B. die Langzeitsicherheit der JAK-Inhibitoren Baricitinib, Upadacitinib und Abrocitinib bei der Behandlung der atopischen Dermatitis noch unklar ist, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an langfristig wirksamen, gut verträglichen Therapiealternativen.</p> <p><i>Zulassungsstudien zu Lebrikizumab</i></p> <p>Der medizinische Nutzen von Lebrikizumab wurde im Dossier anhand der drei randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien ADvocate 1, ADvocate 2 und ADhere dargestellt, auf deren Ergebnissen auch die Zulassung beruht. Patienten, die an den Studien ADvocate 1+2 (Monotherapie) oder ADhere (Kombination mit</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>topischen Glukokortikoiden (TCS)) teilgenommen haben, hatten ferner die Möglichkeit, an der Langzeitstudie ADjoin teilzunehmen. Aus dieser Langzeitbeobachtung liegen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von 250 mg Lebrikizumab (alle vier Wochen, Q4W) über 104 Wochen (2 Jahre) vor.</p> <p>In den Studien ADvocate 1+2 wurden die Patienten mit initialem Ansprechen (Woche 16, Lebrikizumab alle zwei Wochen, Q2W) auf Lebrikizumab Q2W, Lebrikizumab Q4W oder Placebo re-randomisiert und bis Woche 52 weiter beobachtet (Erhaltungsphase), bevor sie dann in die Langzeitstudie ADjoin übergehen konnten. Durch dieses Studiendesign konnte gezeigt werden, dass die Verlängerung des Dosierungsintervalls auf Q4W nach initialem Ansprechen die geeignete Erhaltungsdosierung für die Lebrikizumab-Behandlung darstellt. Dies wurde u. a. anhand der gepoolten Ergebnisse der Studien ADvocate 1+2 zum EASI (<i>Eczema Area and Severity Index</i>) und zum IGA (<i>Investigator Global Assessment</i>) gezeigt: 81,7 % der Patienten mit ursprünglichem Ansprechen waren bei vierwöchentlicher Gabe zu Woche 52 immer noch EASI-75-Responder, 76,9 % konnten einen IGA von 0 oder 1 aufrechterhalten [1]. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Lebrikizumab sowie die empfohlene Dosierung (250 mg 1x alle 4 Wochen in der Erhaltungsphase) leiten sich damit aus Ergebnissen des Studienprogramms ab. Zusätzlich zeigt die Studie ADjoin, dass der Effekt langfristig bestehen bleibt.</p> <p>Der medizinische Nutzen von Lebrikizumab wurde in dem beschriebenen Studienprogramm gut belegt. Die Studiendaten wurden von Almirall im Nutzendossier nach § 35a SGB V dargestellt und vom G-BA auf seiner Internetseite veröffentlicht [5, 6].</p> <p><u>Nutzenbewertung und Stellungnahme</u></p> <p>Mit dem Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens von Lebrikizumab am 15.12.2023 hat Almirall fristgerecht ein Dossier nach § 35a SGB V beim G-BA</p>	<p>Es wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Lebrikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.</p> <p>In den zulassungs begründenden Studien ADvocate, Advocate 2 und ADhere wurde über 16 Wochen ein randomisierter Vergleich gegenüber Placebo durchgeführt. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt, da sich aus ihnen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingereicht. Der zugehörige Bewertungsbericht des IQWiG wurde am 15.03.2024 veröffentlicht, womit das Stellungnahmeverfahren eröffnet wurde [7].</p> <p>Das Ergebnis der IQWiG-Bewertung ist, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist [7]. Dieses Ergebnis entspricht der Einschätzung von Almirall [8], spiegelt jedoch nicht den therapeutischen Wert von Lebrikizumab wider. Daher möchte Almirall die vorliegende Stellungnahme nutzen, um im allgemeinen Teil auf die folgenden Punkte einzugehen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet)2. Rahmenbedingung der Bewertung (Bedeutung der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie)3. Lebrikizumab, Dupilumab und Tralokinumab (Gemeinsamkeiten und Unterschiede)	

1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA für die Nutzenbewertung von Lebrikizumab festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) [9]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird vom G-BA nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin festgelegt und „muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein“ [10]. Die Festlegung von Dupilumab als zVT wurde vom G-BA auf Anfrage von Almirall im Juli 2023 noch einmal bestätigt [11].

Hintergrundinformation: Nutzenbewertung von Dupilumab

Dupilumab wurde 2017 zugelassen, in den Verkehr gebracht und anschließend vom G-BA erstmalig bewertet (erwachsene Patienten, Beschluss vom 18. Mai 2018) [12]. Zu diesem Zeitpunkt gab es keine gleichwertige Therapiealternative, d. h. für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die mit topischen Therapien nicht ausreichend therapiert werden konnten, gab es keine kontinuierliche Therapie, mit der die übersteigerte Immunreaktion langfristig unter Kontrolle gebracht werden konnte. Folgerichtig legte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie ein patientenindividuelles Therapieregime bestehend aus topischen Therapien (Glukokortikoide, Tacrolimus), UV-Therapie, sowie systemischen Therapien, die jedoch nicht zur Dauertherapie empfohlen waren (Glukokortikoide, Ciclosporin), fest [13]. Im Vergleich zu dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte Dupilumab auf Basis einer Placebo-kontrollierten Studie (CHRONOS) einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigen [12]. 2019 wurde die Zulassung von Dupilumab auf Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren erweitert. In der zugehörigen Nutzenbewertung (Beschlussfassung 20.02.2020) wurde für diese Patienten-population vom G-BA ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vergeben. Basis für diesen Zusatznutzen ist auch hier die Studie CHRONOS, deren Evidenz auf die jüngeren Patienten übertragen wurde [14].

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die vorliegenden Patientenpopulationen der Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, steht als Therapieoption der Wirkstoff Dupilumab zur Verfügung. Basierend auf dem Beschluss über die Nutzenbewertung vom 17. Mai 2018 konnte Dupilumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zeigen. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurden darüber hinaus ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Dupilumab für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis festgestellt. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt Dupilumab eine adäquate Therapieoption für Erwachsene und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, dar. Somit liegt Evidenz zum Vorteil für einen Wirkstoff vor, der sich auch in der praktischen Anwendung bewährt hat.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden darüber hinaus die JAK-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib durch den G-BA bewertet. Für den Wirkstoff Upadacitinib wurde bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen und für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt, durch den G-BA ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Für den Wirkstoff Upadacitinib konnte bei Jugendlichen sowie bei Erwachsenen, für die 15 mg Upadacitinib die

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch die Einführung von Dupilumab hat sich der Behandlungsstandard bei Patienten mit mittelschweren und schweren Verlaufsformen der AD, die Kandidaten für eine systemische Behandlung sind, geändert. Entsprechend hat Dupilumab in späteren Nutzenbewertungsverfahren die vorherigen patientenindividuellen Behandlungsregime als neue zVT abgelöst. Dies betrifft sowohl die Verfahren zu Lebrikizumab und zu dem 2021 bewerteten Biologikum Tralokinumab [15] als auch die Verfahren zu den Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) Baricitinib [16], Upadacitinib [17] und Abrocitinib [18].</p> <p><i>Neue Wirkstoffe - neue zVT?</i></p> <p>a) JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib)</p> <p>Für die JAK-Inhibitoren Upadacitinib und Abrocitinib wurde – zumindest für eine Teilpopulation – jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Dupilumab festgestellt [17, 18]. Eine Aufnahme in die zweckmäßige Vergleichstherapie ist dennoch <u>nicht</u> erfolgt. Trotz des schnellen Einsetzens der Wirksamkeit und damit eines nachweisbaren Wirksamkeitsvorteils in klinischen Studien ist der Stellenwert dieser Wirkstoffe lt. G-BA in der Praxis noch nicht abschließend beurteilbar [11]. Das PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) kam in einer Bewertung („Artikel 20-Verfahren“) zu dem Schluss, dass die JAK-Inhibitoren mit einem erhöhtem Risiko assoziiert sind [19]. Ein entsprechender Rote-Hand-Brief weist darauf hin, dass bei „Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die bestimmte Risikofaktoren aufwiesen und mit JAKi behandelt wurden [...], eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE), schwerwiegenden Infektionen, venösen Thromboembolien (VTE) und Mortalität im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren beobachtet“ wurde. „Diese Risiken werden als Klasseneffekte und als relevant für alle zugelassenen JAKi-Indikationen bei entzündlichen und dermatologischen Erkrankungen</p>	<p>geeignete Dosis darstellt, mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt werden, da für diese Patientenpopulationen keine geeigneten Daten vorlagen. Für Baricitinib wurde durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Für den Wirkstoff Abrocitinib wurde bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Im Vergleich zu den JAK-Inhibitoren ist Dupilumab aufgrund der längeren Marktverfügbarkeit und des guten Wirksamkeits-/Sicherheitsprofils für den deutschen Versorgungskontext weiterhin von vorrangiger Bedeutung. Darüber hinaus bestehen für Teilpopulationen Einschränkungen im Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren. Daher werden Upadacitinib, Baricitinib und Abrocitinib derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.</p> <p>Für den Wirkstoff Tralokinumab wurde bei Erwachsenen sowie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>betrachtet“ [20]. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt, beim Einsatz dieser Wirkstoffe bei besonderen AD-Verlaufsformen auch eine Intervalltherapie in Erwägung zu ziehen. Ferner soll das „individuelle Risiko schwerer Infektionen“ „sorgfältig ermittelt werden“ [21]. Darüber hinaus ist während der Behandlung ein Sicherheitsmonitoring durchzuführen [22-24]. Die Autoren des arzneitelegramms sehen die JAK-Inhibitoren als „Mittel der Reserve“ an [25].</p> <p>b) Biologika (Dupilumab, Tralokinumab, Lebrikizumab)</p> <p>Dupilumab und Tralokinumab haben in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie den gleichen Empfehlungsgrad. Risiken für schwerwirkende Nebenwirkungen wie bei den JAK-Inhibitoren und die Notwendigkeit eines Monitorings sind für die Biologika nicht beschrieben [21]. Aufgrund des höheren Erprobungsgrades und dem nicht nachgewiesenen Zusatznutzen von Tralokinumab ist Dupilumab alleinige zVT.</p> <p>Fazit:</p> <p>Der monoklonale Antikörper Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) ist die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie und damit der vom G-BA anerkannte Behandlungsstandard für erwachsene und jugendliche Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p>	<p>kommen, durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Darüber hinaus handelt es sich bei dem Wirkstoff um eine vergleichsweise neue Therapieoption, deren Stellenwert noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Tralokinumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.</p> <p>Auch bei einer dauerhaften bzw. kontinuierlichen systemischen Therapie können topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 3 bzw. 4 und die Calcineurin-Hemmer (TCI) Tacrolimus und Pimecrolimus gemäß den Leitlinien zusätzlich als topische Therapieoptionen für einzelne Läsionen oder in einem begrenzten Zeitraum angezeigt sein.</p> <p>Bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie angezeigt ist, stellt Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p>

2. Rahmenbedingungen der Bewertung

Die drei Biologika, die zur Behandlung der AD zugelassen sind, unterscheiden sich in ihrem pharmakodynamischen Profil (s. unten, Abschnitt 3). Gemeinsam ist den Wirkstoffen Lebrikizumab, Tralokinumab und Dupilumab, dass sie in den IL-13-Signalweg eingreifen. Aufgrund dieser Tatsache könnte man sie der gleichen Wirkstoffklasse zuordnen.

Grundsätzlich ist laut Verfahrensordnung (VerfO) für „Arzneimittel einer Wirkstoffklasse [...] unter Berücksichtigung von Absatz 3 die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten“ [10]. Absatz 3 definiert in diesem Kontext die Kriterien zur Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. „Unter Berücksichtigung von Absatz 3“ bedeutet entsprechend, dass eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie genau dann festgelegt werden kann, wenn sich der therapeutische Standard in einem Anwendungsgebiet geändert hat. Eine solche Situation ist in der atopischen Dermatitis mit der Einführung von und der Erfahrung mit Dupilumab gegeben (s. Abschnitt 1 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). Das Vorgehen des G-BA ist daher nachvollziehbar und Almirall folgt der Festlegung der zVT [26]. Gleichzeitig bedeutet diese Situation jedoch auch, dass für Dupilumab auf Basis von einer Placebo-kontrollierten Studie (CHRONOS) ein beträchtlicher Zusatznutzen gezeigt werden konnte (Akzeptanz als direkt vergleichende Studie), was für die später zugelassenen Wirkstoffe nicht mehr möglich war und ist. In einem solchen Kontext ist ein qualitativer Vergleich der Wirkstoffe Lebrikizumab und Dupilumab auf Basis des festgestellten Zusatznutzens nicht möglich.

Ähnliche Situationen, in denen sich durch die Einführung neuer Wirkstoffe der Behandlungsstandard der Patienten geändert hat und damit für einen Zusatznutzen im gleichen Anwendungsgebiet andere Evidenz gefordert wird, hat es in der Vergangenheit schon öfter gegeben, z. B. in der Behandlung von Hepatitis C [27], Plaque-Psoriasis [28], verschiedenen onkologischen Erkrankungen (z. B. [29]) oder Migräne [30]. Durch die Änderung des Therapiestandards, d. h. der zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit des Bewertungsrahmens kam es jeweils zu einer Situation, in der der unterschiedlich

Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bewertete Zusatznutzen keine entsprechend differenzierende Bewertung des therapeutischen Nutzens der jeweiligen Wirkstoffe zulässt.</p> <p>Unabhängig von den regulatorischen Rahmenbedingungen der frühen Nutzenbewertung schätzen die Autoren des arznei-telegramms, dass der „Effekt von Lebrikizumab etwa dem von Dupilumab entsprechen“ dürfe, direkte Vergleichsstudien lägen jedoch nicht vor [25]. Der Systematik der frühen Nutzenbewertung folgend, leitet Almirall im Dossier aus den Studiendaten zu Lebrikizumab dementsprechend keinen Zusatznutzen ab [6, 8]. Um Fachexperten trotz der fehlenden Direktvergleiche eine möglichst valide Einschätzung des medizinischen Nutzens von Lebrikizumab zu ermöglichen, wurden die Daten der Zulassungsstudien jedoch vollumfänglich und inklusive Ergebnisse der Langzeitstudie ADjoin im Dossier dargestellt [5, 6].</p> <p>Fazit:</p> <p>Almirall fordert keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab, weil keine entsprechenden Studiendaten vorliegen. Daten für eine Überlegenheit von Dupilumab liegen jedoch ebenfalls nicht vor. Damit ist ein Vergleich der beiden Wirkstoffe nach der Systematik der frühen Nutzenbewertung nicht möglich. Dies ist konsistent mit dem Bewertungsergebnis des IQWiG („ein Zusatznutzen ist nicht belegt“). Langfristig können sich im Behandlungsalltag auch Vorteile von Lebrikizumab gegenüber Dupilumab ergeben.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Lebrikizumab, Dupilumab und Tralokinumab</p> <p>Nach Dupilumab (Dupixent®) und Tralokinumab (Adtralza®) ist Lebrikizumab (Ebglyss®) das dritte Biologikum zur Behandlung der AD, das in Deutschland auf den Markt gebracht wurde. Wie in Abschnitt 2 (Rahmenbedingungen der Bewertung) ausgeführt, bedeutet der nicht belegte Zusatznutzen von Lebrikizumab nicht, dass dieses Dupilumab unterlegen ist, es stellt vielmehr eine notwendige Erweiterung des Therapiespektrums dar.</p> <p>Wie bereits ausgeführt, greifen alle drei Wirkstoffe in den IL-13-Signalweg ein. IL-13 ist ein Schlüsselzytokin, welches in der Haut bei AD überexprimiert wird und verschiedene pathogenetisch bedeutsamen Faktoren bei AD beeinflusst, wie z.B. die Störung der Hautbarriere, die Entstehung des Pruritus, Lichenifikation und die Entzündungsreaktion. Im Gegensatz zu anderen Typ-2-Zytokinen, deren Expression in der Haut von Patienten mit AD weitestgehend unverändert ist, wird IL-13 in Korrelation zur Chronizität und des Schweregrades der AD verstärkt exprimiert [31, 32]. IL-13 stellt somit eine rationale Zielstruktur zur symptomatischen Behandlung dieser Hauterkrankung dar.</p> <p>Zwar hemmen alle drei Antikörper die IL-13-vermittelte Signaltransduktion, tun dies aber auf molekularer Ebene auf unterschiedliche Weise [33]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab bindet an die Rezeptoruntereinheit IL-4Rα und hemmt darüber sowohl die IL-4- als auch die IL-13-vermittelte Signaltransduktion [34]. • Tralokinumab bindet direkt an IL-13 und verhindert zum einen die Signaltransduktion über den IL-13Rα1/IL-4Rα-Komplex, blockiert zusätzlich aber auch die Bindung an IL-13Rα2, der als sog. „Decoy-Rezeptor“ möglicherweise für die endogene Regulation der IL-13-Spiegel verantwortlich ist [35, 36]. 	<p>Lebrikizumab ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) bestimmt.</p> <p>Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da keine relevante Studie identifiziert werden konnte. Ein Zusatznutzen von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Lebrikizumab verhindert durch die Bindung an IL-13 selektiv die Dimerisierung von IL-13Rα1 zum IL-13Rα1/IL-4Rα-Komplex und die nachfolgende Signaltransduktion, ohne jedoch die Bindung von IL-13 an den Rezeptor IL-13Rα2 (Decoy-Rezeptor) zu beeinflussen.• Im Vergleich zu Tralokinumab hat Lebrikizumab eine höhere Bindungsaffinität zu IL-13 und eine deutlich niedrigere Dissoziationskonstante [35]. <p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die drei Biologika in ihrem Wirkmechanismus und – so wie beschrieben – anteilig in ihrer Affinität zu den relevanten Zielstrukturen bei AD unterscheiden, was auch ein unterschiedliches Ansprechen einzelner Patienten möglich macht.</p> <p>Fazit:</p> <p>Lebrikizumab erweitert das Therapiespektrum der vorhandenen Biologika zur Behandlung der atopischen Dermatitis um einen dritten Wirkstoff. Die Spezifität für IL-13, die selektive Hemmung der IL-13Rα1-Interaktion und die hohe Bindungsaffinität grenzt es von anderen AD-Wirkstoffen ab. Lebrikizumab stellt damit eine wertvolle Ergänzung der Behandlungsmöglichkeiten der Dermatologen für Patienten mit AD dar.</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Gesamtfazit</u></p> <p>Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, benötigen eine langfristig wirksame und verträgliche Therapie. Um perspektivisch jedem Patienten eine passende Behandlungsoption zur Verfügung stellen zu können, ist es notwendig, die therapeutische Bandbreite stetig zu erweitern.</p> <p>Lebrikizumab kombiniert die Wirkung an einem etablierten molekularen Target (IL-13) mit einer hohen Selektivität und Affinität für dieses. Der neue Wirkstoff bietet den Patienten eine Alternative mit nachgewiesen gutem Ansprechen, stabilem Response-Erhalt, gutem Sicherheitsprofil und gleichzeitig gut planbarer, in den Behandlungsalltag integrierbarer vierwöchentlicher Anwendung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Stellungnahme zu spezifischen Aspekten adressiert die folgenden drei Themen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Größe der Zielpopulation • Kostendarstellung • Kombinationstherapie 	
S. 27/28	<p>Thema: Größe der Zielpopulation</p> <p>Kommentar des IQWiG:</p> <p><i>„Unsicherheit ergab sich in den Verfahren unter anderem durch das Vorgehen bei der Berücksichtigung von Verordnungen sowie dadurch, dass die Repräsentativität der Ausgangspopulation nicht abschließend beurteilt werden konnte“</i></p> <p><i>„Seit 2023 steht eine aktuellere S3-Leitlinie zur Verfügung [...]. Es ist unklar, inwieweit sich durch die Aktualisierungen eine Veränderung im Vergleich zu den vom pU angegebenen Patientenzahlen ergibt, die noch auf Verordnungsdaten aus dem Jahr 2015 basiert.“</i></p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Almirall stimmt der Bewertung des IQWiG zu. Die Daten aus den Dupilumab-Dossiers, auf die im Dossier zu Lebrikizumab referenziert wurde, sind tatsächlich mit Unsicherheiten behaftet. Als Sanofi die Datenanalyse für das Dupilumab-Verfahren durchführen ließ, gab es für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, nur unzureichende Therapiemöglichkeiten (s. Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im allgemeinen Teil der Stellungnahme). Die mittlerweile verbesserte Behandlungssituation bildet sich u. a. in der Aktualisierung der Therapieempfehlungen ab [21], auf die das IQWiG hinweist und welche auch von Almirall in Modul 3 zitiert wurden [26]. In dieser aktuellen, evidenzbasierten S3-Leitlinie werden sowohl Dupilumab und Tralokinumab als auch die JAK-Inhibitoren als</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten aus den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab im Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen⁵ und Jugendlichen⁶, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugrunde gelegt. Die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation ist grundsätzlich plausibel, aber wegen der verwendeten älteren Quellen mit Unsicherheit behaftet.</p>

5 Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018.

6 Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Februar 2020.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieoptionen empfohlen. Keiner dieser Wirkstoffe stand 2015 zur Behandlung von AD-Patienten zur Verfügung.</p> <p>Untertherapierte Patienten lassen sich nur sehr eingeschränkt über ihren Therapieverlauf in einer Datenanalyse identifizieren. Daher ist anzunehmen, dass die angegebene Größe der Zielpopulation unterschätzt ist (s. auch Diskussion von Almirall in Modul 3). Dies korreliert mit Aussagen im TK-Report aus dem Jahr 2021, wo angegeben wird, dass möglicherweise bis zu ca. 287.000 schwer betroffene Erwachsene potenzielle Kandidaten für eine Systemtherapie sind [37]. Die jüngste Berichterstattung der BARMER weist ebenfalls auf einen Anstieg der Fallzahlen hin [38], zukünftige Entwicklungen lassen sich jedoch nicht verlässlich schätzen.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass aufgrund der Dynamik im Anwendungsgebiet derzeit noch keine verlässliche Schätzung der tatsächlichen Größe der Zielpopulation möglich ist, hat sich Almirall im Dossier für Konsistenz zwischen den Verfahren entschieden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung</p>	

<p>Thema: Kostendarstellung</p> <p>Kommentar des IQWiG:</p> <p><i>„Für Lebrikizumab und Dupilumab stellt der pU die Kosten ausschließlich für die Monotherapie dar. Es liegen somit keine Kostenangaben für die Kombination mit TCS bzw. TCI vor.“</i></p> <p><i>„Die Angaben des pU gelten für die Erhaltungstherapie mit dem jeweiligen Wirkstoff und somit ab dem 2. Behandlungsjahr. Dies ist nachvollziehbar, da es sich sowohl bei Lebrikizumab als auch bei Dupilumab um kontinuierliche Therapien handelt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stuft die Kostendarstellung von Lebrikizumab und Dupilumab erwartungsgemäß als plausibel ein. Almirall hat sich bei der Darstellung ab dem 2. Behandlungsjahr am Vorgehen des G-BA bei anderen kontinuierlichen Therapien orientiert, wobei initiale Induktionsschemata generell für die Kostendarstellung unberücksichtigt bleiben (z. B. [39-41]).</p> <p>Der einzige Kritikpunkt betrifft die fehlenden Kostenangaben für die Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) bzw. topischen Calcineurininhibitoren (TCI). Auch hier hat sich Almirall an den Angaben in früheren G-BA-Beschlüssen orientiert, wo diese Kosten ebenfalls nicht quantifiziert sind (z. B. [41-43]). Die optionale Begleittherapie mit TCS oder topischen TCI erfolgt patientenindividuell unterschiedlich. Zudem fallen diese variierenden Kosten sowohl bei der Lebrikizumab- als auch bei der Dupilumab-Behandlung an und stellen somit keinen regelhaften Unterschied zwischen den Behandlungen dar.</p> <p>Die Darstellung der Therapiekosten folgt dem Standardvorgehen des G-BA. Davon unbenommen können sich aus Preisadjustierungen der Hersteller und Änderungen von Rabattregelungen zu unterschiedlichen Betrachtungszeitpunkten abweichende Jahrestherapie-</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).</p> <p>Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.</p> <p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p>
--	--

	<p>kosten ergeben. So betrug der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V bis zum 31. Dezember 2023 12 % und wurde anschließend auf 7 % abgesenkt. Darüber hinaus hat Sanofi den Abgabepreis von Dupilumab zum 01.04.2024 für die N3-Packung von vorher 3.208,78 € auf 3.170,88 € pro Packung gesenkt, woraus sich eine zusätzliche Abweichung zu den von Almirall im Dossier dargestellten Jahrestherapiekosten ergibt.</p> <p>Die aktuellen Jahrestherapiekosten für die GKV, die sich als Konsequenz von geändertem Herstellerrabatt sowie geändertem Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers von Dupilumab ergeben, sind in der folgenden Tabelle angegeben.</p> <table border="1" data-bbox="331 643 1229 1026"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>ApU (N3)</th> <th>GKV-Jahrestherapiekosten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>Lebrikizumab^a</td> <td>2.655,00 €</td> <td>13.537,51 €</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td>Dupilumab^b</td> <td>3.170,88 €</td> <td>16.183,04 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für Lebrikizumab ist seit dem erstmaligen Inverkehrbringen unverändert geblieben. Die N3-Packung (3 Stück) mit jeweils Fertigpens oder Fertigspritzen wird zum gleichen Preis abgegeben. b: Dupilumab wird in den Dosisstärken 200 mg und 300 mg ausgeboten, jeweils als Fertigspritzen und Fertigpens, alle N3-Packungen (6 Stück) sind identisch bepreist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anpassung der Jahrestherapiekosten an aktuelle Änderungen.</p>	Wirkstoff	ApU (N3)	GKV-Jahrestherapiekosten	Zu bewertendes Arzneimittel			Lebrikizumab ^a	2.655,00 €	13.537,51 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie			Dupilumab ^b	3.170,88 €	16.183,04 €	<p>Lebrikizumab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zugelassen und kann in Kombination mit topischen Kortikosteroiden und/ oder topischen Calcineurininhibitoren eingesetzt werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für die Kombinationsarzneimittel ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden nicht separat aufgeführt.</p>
Wirkstoff	ApU (N3)	GKV-Jahrestherapiekosten															
Zu bewertendes Arzneimittel																	
Lebrikizumab ^a	2.655,00 €	13.537,51 €															
Zweckmäßige Vergleichstherapie																	
Dupilumab ^b	3.170,88 €	16.183,04 €															
<p>G-BA-Dokument zur Benennung von Kombinationen; S. 2</p>	<p>Thema: Kombinationstherapie</p> <p>Zeitgleich zur Nutzenbewertung hat der G-BA auf seiner Internetseite einen Entwurf für das Stellungnahmeverfahren zur Benennung von Kombinationen veröffentlicht [44].</p> <p>Kommentar des G-BA:</p>																

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Almirall unterstützt den Vorschlag des G-BA uneingeschränkt.</p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Lebrikizumab lautet: „Ebglyss wird angewendet für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“.</p> <p>Entsprechend Abschnitt 4.2 der Fachinformation kann Lebrikizumab „mit oder ohne topische Kortikosteroide (TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) können angewendet werden sollten aber nur auf die Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und Genitalbereich beschränkt bleiben.“ Eine Kombination mit Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, sind gemäß Fachinformation nicht vorgesehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine Änderung</p>	<p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen:</p> <p>Fachinformation zu Lebrikizumab (Ebglyss); Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Ebglyss 250 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: November 2023</p>

Literaturverzeichnis

1. Almirall (2023): Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Ebglyss 250 mg Injektionslösung im Fertigen; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. (2015): The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*; 135(4):984-91.
3. Augustin M, Misery L, von Kobyletzki L, Armario-Hita JC, Mealing S, Redding M (2022): Unveiling the true costs and societal impacts of moderate-to-severe atopic dermatitis in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 36 Suppl 7:3-16.
4. Bacci ED, Correll JR, Pierce EJ, Atwater AR, Dawson Z, Begolka WS, et al. (2023): Burden of adult atopic dermatitis and unmet needs with existing therapies. *J Dermatolog Treat*; 34(1):2202288.
5. Almirall Hermal GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Lebrikizumab (Ebglyss®); Anhang 4G zu Modul 4A. [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7284/2023_12_01_Modul4A_Lebrikizumab_Anhang_4_G.pdf.
6. Almirall Hermal GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Lebrikizumab (Ebglyss®); Modul 4A. [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7283/2023_12_01_Modul4A_Lebrikizumab.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): Lebrikizumab (atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Projekt A23-129. [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7285/2023-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lebrikizumab_D-994.pdf.
8. Almirall Hermal GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Lebrikizumab (Ebglyss®); Modul 1. [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7280/2023_12_01_Modul1_Lebrikizumab.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lebrikizumab (Atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre); Zweckmäßige Vergleichstherapie. [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1035/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008 (Stand 10/2023)): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift zum Beratungsgespräch, Verfahrensnummer 2023-B-139 [VERTRAULICH].
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. [Zugriff: 19.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. [Zugriff:

- 13.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). [Zugriff: 21.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tralokinumab (Atopische Dermatitis). [Zugriff: 19.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5226/2022-01-06_AM-RL-XII_Tralokinumab_D-710_BAnz.pdf.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis). [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599_BAnz.pdf.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5283/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_BAnz.pdf.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abrocitinib (Atopische Dermatitis). [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_BAnz.pdf.
 19. European Medicines Agency (EMA) (2023): EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic-inflammatory-disorders_en.pdf-0.
 20. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2023): Rote-Hand-Brief: Cibirgo (Abrocitinib), Jyseleca (Filgotinib), Olumiant (Baricitinib), Rinvoq (Upadacitinib) und Xeljanz (Tofacitinib) Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken für maligne Erkrankungen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolie und Mortalität in Zusammenhang mit der Anwendung von Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKi). [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2023/rhb-januskinase.pdf?blob=publicationFile.
 21. Werfel T, Ott H, [Leitlinienkoordinatoren] (2023): Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]; AWMF-Register-Nr.: 013-027, 2023. [Zugriff:

- 19.03.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2024-01.pdf.
22. Pfizer (2021): Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2023 [Zugriff: 21.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 23. Eli Lilly (2017): Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 21.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 24. Abbvie (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2023 [Zugriff: 21.03.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 25. Redaktion arznei-telegramm (2024): Lebrikizumab (Ebglyss) zur Therapie der Atopischen Dermatitis. arznei-telegramm; a-t 2024(55):18-9.
 26. Almirall Hermal GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Lebrikizumab (Ebglyss®); Modul 3A. [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7282/2023_12_01_Modul3A_Lebrikizumab.pdf.
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir. [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4143/2017-01-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_2016-07-15-D-247_TrG.pdf.
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab. [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6142/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_TrG.pdf.
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sonidegib. [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5165/2018-08-02_AM-RL-XII_Sonidegib_D-338_TrG.pdf.
 30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe). [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9273/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_TrG.pdf.
 31. Napolitano M, di Vico F, Ruggiero A, Fabbrocini G, Patrino C (2023): The hidden sentinel of the skin: An overview on the role of interleukin-13 in atopic dermatitis. Front Med (Lausanne); 10:1165098.
 32. Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N, et al. (2019): Atopic Dermatitis Is an IL-13-Dominant Disease with Greater Molecular Heterogeneity Compared to Psoriasis. J Invest Dermatol; 139(7):1480-9.
 33. Gonçalves F, Freitas E, Torres T (2021): Selective IL-13 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. Drugs Context; 10
 34. Harb H, Chatila TA (2020): Mechanisms of Dupilumab. Clin Exp Allergy; 50(1):5-14.
 35. Okragly AJ, Ryuzoji A, Wulur I, Daniels M, Van Horn RD, Patel CN, et al. (2023): Binding, Neutralization and Internalization of the Interleukin-13 Antibody, Lebrikizumab. Dermatol Ther (Heidelb); 13(7):1535-47.

36. Chiamonte MG, Mentink-Kane M, Jacobson BA, Cheever AW, Whitters MJ, Goad ME, et al. (2003): Regulation and function of the interleukin 13 receptor alpha 2 during a T helper cell type 2-dominant immune response. *J Exp Med*; 197(6):687-701.
37. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K, [Herausgeber] (2021): Neurodermitisreport; Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2016 bis 2019. [Zugriff: 27.03.2024]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2099726/331f1cf57394d21374b74aed5b7effc5/neurodermitisreport-2021-langfassung---nicht-barrierefrei-data.pdf>.
38. BARMER (2023): BARMER-Atlas – Neurodermitis-Fälle nehmen deutlich zu. [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://www.barmer.de/presse/presseinformationen/pressearchiv/immer-mehr-neurodermitis-faelle-1245212>.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Bimekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat). [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10066/2023-12-21_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-948_TrG.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Deucravacitinib (Plaque-Psoriasis). [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9832/2023-10-05_AM-RL-XII_Deucravacitinib_D-934_TrG.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Tralokinumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 12 bis 17 Jahre). [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6007/2023-05-12_AM-RL-XII_Tralokinumab_D-888_BAnz.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis). [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7504/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599_TrG.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abrocitinib (Atopische Dermatitis). [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8636/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_TrG.pdf.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V; Lebrikizumab. [Zugriff: 19.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7286/2023-12-15_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Lebrikizumab_D-994.pdf.

5.2 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	27.03.2024
Stellungnahme zu	Lebrikizumab (Ebglyss®)
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i> <i>Werner-Reimers Str. 2-4</i> <i>61352 Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.03.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Lebrikizumab (Ebglyss®). Der Wirkstoff wurde für das Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis ab 12 Jahren bewertet.</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass in der Indikation kein Beleg für einen Zusatznutzen von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt [1].</p> <p>Lilly Deutschland GmbH nimmt, als Molekülinhaber von Baricitinib (Olumiant®), zugelassen zur Behandlung der atopischen Dermatitis ab 2 Jahren, Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG [2].</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>In II 1.3 der Nutzenbewertung wird die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschrieben [1]. Das IQWiG bewertet die Herleitung des Herstellers, welcher sich auf die Patientenzahlen der vorangegangenen Nutzenbewertung von Dupilumab bezieht, als grundsätzlich plausibel, aber aufgrund der verwendeten älteren Quellen mit Unsicherheit behaftet.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten aus den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab im Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Lilly Deutschland GmbH sieht eine Überschätzung der dargestellten Patientenzahlen, da bei der Herleitung der Patientenzahlen auch Patienten der Therapiekategorie IV (postsystemisch, d. h. Verordnung systemischer Arzneimittel \geq 180 Tage vor dem letzten Verordnungsstand) berücksichtigt wurden [1, 3]. Es ist davon auszugehen, dass nicht für alle diese Patientinnen und Patienten auch eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p> <p>Zusätzlich ist der Einsatz von systemischer Therapie bei weiteren Komorbiditäten ebenfalls zu berücksichtigen. Im Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab wird zwar darauf eingegangen, dass Asthma eine relevante Komorbidität ist, welche auch mit oralen Kortikosteroiden systemisch behandelt wird, jedoch werden weitere Komorbiditäten nicht berücksichtigt [4]. In der aktuellen S3-Leitlinie für die atopische Dermatitis sind neben Asthma auch Nahrungsmittelallergien und Rhinitis allergica Komorbiditäten, die bei der Therapie berücksichtigt werden müssen, ebenso wie psychische Komorbiditäten wie Depressionen und Suizidalität [5]. Patienten, die diese Komorbiditäten aufweisen und zuvor eine systemische Therapie</p>	<p>atopische Dermatitis bei Erwachsenen⁷ und Jugendlichen⁸, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugrunde gelegt. Die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation ist grundsätzlich plausibel, aber wegen der verwendeten älteren Quellen mit Unsicherheit behaftet.</p>

7 Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018.

8 Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Februar 2020.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhalten haben, können nicht zwangsläufig der Patientenpopulation zu geordnet werden, die zur Behandlung ihrer atopischen Dermatitis eine kontinuierliche Systemtherapie benötigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Diskussion von Komorbiditäten und deren Therapien ist in der Bewertung der Patientenzahlen zwar bei Dupilumab mit der Berücksichtigung von Asthma erfolgt, jedoch sollte diese um alle relevanten Komorbiditäten ergänzt werden. Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten und einer systemischen Therapie sind nicht zwingend für eine Therapie mit Lebrikizumab geeignet und sollten daher als Unsicherheitsfaktor für die Patientenzahlen berücksichtigt werden. Auch sollte das Heranziehen von postsystemischen Patienten sollte als Unsicherheitsfaktor betrachtet werden, da nicht für alle diese Patienten eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lebrikizumab (atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7285/2023-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lebrikizumab_D-994.pdf. [27.03.2024]
2. Lilly Deutschland GmbH Fachinformation - Olumiant® (Stand Oktober 2023). 2023.
3. Almirall Hermal GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Lebrikizumab (Ebglyss®) Modul 3 A - Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7282/2023_12_01_Modul3A_Lebrikizumab.pdf. [27.03.2024]
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dupilumab (Dupixent®) Modul 3 C - Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. . 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3301/2019-08-28_Modul3C_Dupilumab.pdf. [27.03.2024]
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem] AWMF-Register-Nr.: 013-027. 2023. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027l_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2024-01.pdf. [27.03.2024]

5.3 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	02.04.2024
Stellungnahme zu	Lebrikizumab/ Ebglyss®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. März 2024 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Lebrikizumab (atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen, ≥ 12 Jahre) [1]. Lebrikizumab wird angewendet für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [2].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.15 Zeile 32 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt bezüglich der vom pU vorgelegten Studien an:</p> <p>"[...] sowie der zu kurzen Behandlungsdauer von 16 Wochen in den 3 RCTs werden diese Studien, in Übereinstimmung mit dem pU, im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens von Lebrikizumab beurteilt [1]."</p> <p>MSD führt dazu aus, dass jegliche verfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden sollte.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. (IQWiG) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2024). Lebrikizumab (atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG Berichte Nr. 1740 Stand: 07.03.2024. [Zugriff: 15.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7285/2023-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lebrikizumab_D-994.pdf.
2. GmbH Allmirall Hermal (2023). Fachinformation Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze -Ebglyss 250 mg Injektionslösung im Fertigen Stand: November 2023. [Zugriff: 15.03.2024]. URL: www.fachinfo.de.

5.4 Stellungnahme: LEO Pharma GmbH

Datum	04.04.2024
Stellungnahme zu	Lebrikizumab / Ebglyss®
Stellungnahme von	<i>LEO Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebrikizumab / Ebglyss® ist zugelassen zur „Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiGs für Lebrikizumab in diesem Anwendungsgebiet wurde am 15.03.2024 veröffentlicht.</p> <p>LEO Pharma A/S ist der Zulassungsinhaber des Arzneimittels Adtralza® (Tralokinumab). Tralokinumab wird zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, angewendet. Als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers nimmt die LEO Pharma GmbH daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Lebrikizumab teil.</p> <p>Im Folgenden nimmt LEO Pharma zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und zur Beschreibung der Ansprechraten von Tralokinumab in Modul 3 von Lebrikizumab Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Bestimmung der zVT durch den G-BA erfolgte anhand der Kriterien 1–4 gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA. Gemäß § 6 Absatz 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist zur Ermittlung der zVT auf die tatsächliche Versorgungssituation, ohne das zu bewertende Arzneimittel abzustellen. Aus Sicht von LEO Pharma entspricht die vom G-BA festgelegte zVT nur zum Teil der tatsächlichen Versorgungssituation von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

In dieser Indikation liegen hinsichtlich Arzneimittelanwendungen, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist, bereits frühe Nutzenbewertungen von einem Anti-IL-4/IL-13-Antikörper (Dupilumab), einem reinen Anti-IL-13-Antikörper (Tralokinumab) und JAK-Inhibitoren (Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib) vor. Hierbei wurde für Dupilumab ein beträchtlicher Zusatznutzen und für die beiden JAK-Inhibitoren Abrocitinib und Upadacitinib selbst gegenüber Dupilumab ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt [1-3].

Nach dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse werden sowohl in der deutschen S3-Leitlinie, wie auch in der europäischen Leitlinie zu atopischer Dermatitis, JAK-Inhibitoren und Dupilumab gleichermaßen empfohlen [4, 5]:

„Die Empfehlungsstärke zur Therapie mit den JAKi Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib und mit den Th2-Blockern Dupilumab und

Für die vorliegenden Patientenpopulationen der Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, steht als Therapieoption der Wirkstoff Dupilumab zur Verfügung. Basierend auf dem Beschluss über die Nutzenbewertung vom 17. Mai 2018 konnte Dupilumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zeigen. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurden darüber hinaus ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Dupilumab für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis festgestellt. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt Dupilumab eine adäquate Therapieoption für Erwachsene und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, dar. Somit liegt Evidenz zum Vorteil für einen Wirkstoff vor, der sich auch in der praktischen Anwendung bewährt hat.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden darüber hinaus die JAK-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib durch den G-BA bewertet. Für den Wirkstoff Upadacitinib wurde bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen und für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt, durch den G-BA ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Für den Wirkstoff Upadacitinib konnte bei Jugendlichen sowie bei Erwachsenen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt, mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt werden, da für diese

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Tralokinumab ist im Rahmen der deutschen und Europäischen Leitlinie identisch – die Auswahl der im Einzelfall bestgeeigneten Substanz soll patientenindividuell und unter Einbeziehung der Patient:innen (sog. “shared-decision-making”) erfolgen.“ [5]</i></p> <p>Hierbei werden in der deutschen Leitlinie auch bereits die im PRAC-Verfahren zu JAK-Inhibitoren empfohlenen risikominimierenden Maßnahmen berücksichtigt [5, 6]. Durch die Maßnahmen wurden die Produktinformationen von JAK-Inhibitoren angepasst und Informationen für Patienten sowie Angehörige der Heilberufe erstellt. Die genannten Arzneimittel stehen somit weiterhin zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis zur Verfügung und spiegeln laut den Leitlinienempfehlungen auch die aktuelle Versorgungssituation wider. Der Abschluss des Verfahrens bzw. die zugrundeliegende neue Evidenz aus Studiendaten führte weiterhin nicht zu einer erneuten Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gemäß Kapitel 5 § 13 Verfo bzw. gemäß Kapitel 5 § 14 Verfo. Die Beschlüsse zu Abrocitinib und Upadacitinib sind somit weiterhin gültig und der beschlossene Zusatznutzen nicht in Frage gestellt.</p> <p>Zusammengenommen sind Dupilumab, Abrocitinib und Upadacitinib sowohl Teil der tatsächlichen Versorgungssituation von Patienten mit atopischer Dermatitis und wurden auch hinsichtlich ihres Stellenwertes hinreichend bewertet. Die Nichtberücksichtigung von Abrocitinib und</p>	<p>Patientenpopulationen keine geeigneten Daten vorlagen. Für Baricitinib wurde durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Für den Wirkstoff Abrocitinib wurde bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Im Vergleich zu den JAK-Inhibitoren ist Dupilumab aufgrund der längeren Marktverfügbarkeit und des guten Wirksamkeits-/Sicherheitsprofils für den deutschen Versorgungskontext weiterhin von vorrangiger Bedeutung. Darüber hinaus bestehen für Teilpopulationen Einschränkungen im Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren. Daher werden Upadacitinib, Baricitinib und Abrocitinib derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.</p> <p>Für den Wirkstoff Tralokinumab wurde bei Erwachsenen sowie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Darüber hinaus handelt es sich bei dem Wirkstoff um eine vergleichsweise neue Therapieoption, deren Stellenwert noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Tralokinumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Upadacitinib als zVT steht daher in direktem Widerspruch zu den Kriterien zur Festlegung einer zVT und widerspricht somit der Verfo des G-BA sowie § 35a SGB V in Verbindung mit § 6 der AM-NutzenV. Die beiden JAK-Inhibitoren Abrocitinib und Upadacitinib sollten daher unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich zu Dupilumab als zVT festgelegt werden.</p> <p>Beschreibung der Ansprechraten von Tralokinumab</p> <p>In Modul 3 unter Abschnitt 3.2.2 „Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung“ wird auf die Limitationen der bisher verfügbaren Therapien eingegangen. Dabei nimmt der pharmazeutische Unternehmer auch Bezug auf Tralokinumab und verwendet in seiner Darstellung selektiv einzelne Datenpunkte aus den beiden Monotherapie-Studien ECZTRA 1 und ECZTRA 2.</p> <p>LEO Pharma möchte hierzu anmerken, dass die Gesamtheit der verfügbaren klinischen Daten berücksichtigt werden muss, um sowohl den therapeutischen Nutzen als auch die Limitationen vollständig bewerten zu können. Insbesondere bei chronischen dermatologischen</p>	<p>Auch bei einer dauerhaften bzw. kontinuierlichen systemischen Therapie können topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 3 bzw. 4 und die Calcineurin-Hemmer (TCI) Tacrolimus und Pimecrolimus gemäß den Leitlinien zusätzlich als topische Therapieoptionen für einzelne Läsionen oder in einem begrenzten Zeitraum angezeigt sein.</p> <p>Bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie angezeigt ist, stellt Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>In den zulassungsbegründenden Studien ADvocate, Advocate 2 und ADhere wurde über 16 Wochen ein randomisierter Vergleich gegenüber Placebo durchgeführt. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt, da sich aus ihnen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lebrikizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis sind daher auch Kombinationsstudien sowie Langzeitdaten relevant.</p> <p>In der Kombinationsstudie ECZTRA 3 erhielten die Patienten Tralokinumab und bei Bedarf begleitend topische Kortikosteroide, wobei insbesondere Woche 16-Responder einen hohen Erhaltungseffekt der klinischen Wirksamkeit zeigten. 92,5 % dieser Patienten erreichten mit einer 2-wöchigen Dosierung (Q2W) und 90,8 % mit einer 4-wöchigen Dosierung (Q4W) einen EASI-75 nach 32 Wochen [7]. Zudem ist ausschließlich mit Adtralza eine patientenindividuelle Adaptierung des Therapierintervalls in der Erhaltungsphase zugelassen.</p> <p>Eine Interimsanalyse der Langzeit-Extensionsstudie ECZTEND zeigt, dass 85 % der Patienten auch nach 4 Jahren konstant mit einem EASI-75 auf Tralokinumab ansprechen [8]. Darüber hinaus belegt eine integrierte Analyse von 8 klinischen Studien, dass das Sicherheitsprofil von Tralokinumab in Woche 16 mit dem von Placebo vergleichbar war und bis zu 4,5 Jahre lang konstant blieb, ohne dass neue Sicherheitssignale auftraten [9].</p> <p>Zusammenfassend liegen für Tralokinumab überaus positive Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis aus einem umfangreichen Studienprogramm vor, die ein langfristiges Ansprechen belegen.</p>	<p>Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommen, liegen somit keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>Angaben des Jahresverbrauchs (Modul 3, Abschnitt 3.3.2)</p> <p>LEO Pharma stimmt mit der Berechnung des Jahresverbrauchs des pharmazeutischen Unternehmers überein. Entsprechend der Fachinformation wurden der Verbrauch der Erhaltungsphase mit einer Injektion alle 4 Wochen (Q4W) kalkuliert [10]. Eine Fortführung des Therapieintervalls von einer Injektion alle zwei Wochen (Q2W) über Woche 24 hinaus würde gemäß der Fachinformation einen Einsatz außerhalb der zugelassenen Dosierung darstellen (Off-label-Use).</p>	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	Zu bewertendes Arzneimittel				
	Lebrikizumab	Kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
	Zweckmäßige Vergleichstherapie				
	Dupilumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keine Anmerkungen zu spezifischen Aspekten	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab*. 2018 [28.03.2024]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Abrocitinib (Atopische Dermatitis)*. 2022 [28.03.2024]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre)*. 2022 [28.03.2024]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5283/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_BAnz.pdf.
4. Wollenberg, A., et al. *EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema*. 2022 [28.03.2024]; Available from: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clbm6nh6x07tw0d3qyb1ukrt-0-atopic-eczema-gl-full-version-dec-2022.pdf>.
5. AWMF. *S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]*. 2023 [28.03.2024]; Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf.
6. European Medicines Agency (EMA). *EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders*. 2023 [28.03.2024]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_en-0.pdf.
7. LEO Pharma, *Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen*. Stand: Oktober 2023. 2021.
8. Blauvelt, A., et al., *Continuous tralokinumab treatment over 4 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis provides long-term disease control*. Presented at the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress 2023. Berlin, Germany. 11– 14 October, 2023.
9. Reich, K., et al., *Safety of tralokinumab for the treatment of atopic dermatitis in patients with up to 4.5 years of treatment: an updated integrated analysis of eight clinical trials*. Presented at the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress 2023. Berlin, Germany. 11– 14 October, 2023.
10. Almirall Hermal GmbH, *Ebglyss® 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Ebglyss® 250 mg Injektionslösung im Fertigpen*. Stand: November 2023. 2023.

5.5 Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	<< 04.04.2024 >>
Stellungnahme zu	<< Lebrikizumab / Ebglyss >>
Stellungnahme von	<< <i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.03.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Lebrikizumab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht mit mittelschwerer bis schwerer Atopischen Dermatitis (AD), die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p> <p>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Lebrikizumab als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist. GSK hat mit GSK1070806 ebenfalls einen Wirkstoff in der Pipeline, der zur Behandlung von Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, in Frage kommt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Laut dem veröffentlichten Dossier von Lebrikizumab führte Almirall Hermal GmbH (Almirall) am 27.07.2023 ein Beratungsgespräch zum Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Lebrikizumab mit dem G-BA (Vorgangsnummer 2023-B-139). Als zVT für Lebrikizumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, bestimmte der G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit Topischen Kortikosteroiden (TCS) und/oder Topischen Calcineurininhibitoren (TCI) als alleinige zVT. Almirall folgt der zVT-Festlegung des G-BA. Auch in der am 15.03.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG wird dieser zVT-Festlegung entsprochen.</p>	<p>Für die vorliegenden Patientenpopulationen der Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, steht als Therapieoption der Wirkstoff Dupilumab zur Verfügung. Basierend auf dem Beschluss über die Nutzenbewertung vom 17. Mai 2018 konnte Dupilumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zeigen. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurden darüber hinaus ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Dupilumab für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GSK folgt dem Vorgehen des pU und IQWiG nur bedingt. Die deutsche S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft wurde im Juni 2023 aktualisiert (¹Werfel, et al., 2023). Die Leitlinie stellt die JAK-Inhibitoren (JAKi) Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib mit den Th2-Blockern Tralokinumab und Dupilumab auf eine Stufe und spricht eine starke Empfehlung für den Einsatz dieser verschiedenen Therapieoptionen bei erwachsenen Patient*innen mit moderater bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, aus.</p> <p>Die deutsche Leitlinie weist explizit darauf hin, dass die Auswahl der im Einzelfall bestgeeigneten Substanz, Th2-Blocker oder JAKi, patient*innenindividuell und unter Einbeziehung der Patient*innen (sog. “shared-decision-making”) erfolgen soll (¹Werfel, et al., 2023, S. 63).</p> <p>In dieser Vorgehensweise folgt die deutsche Leitlinie der Einschätzung der europäischen Leitlinie „EuroGuiDerm on Atopic Eczema“, die ebenfalls JAKi und Biologika auf einer Stufe sieht (²Wollenberg, et al., 2022) und eine starke Empfehlung für den Einsatz dieser verschiedenen Therapieoptionen ausspricht, bei Berücksichtigung der entsprechenden genannten Hinweise.</p> <p>Baricitinib ist in der EU seit Oktober 2020, Tralokinumab seit Juni 2021 und Abrocitinib seit Dezember 2021 für Erwachsene, Upadacitinib seit August 2021 für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD zugelassen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Für Abrocitinib wie auch Upadacitinib liegen zudem direkt vergleichende, kontrollierte Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder</p>	<p>festgestellt. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt Dupilumab eine adäquate Therapieoption für Erwachsene und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, dar. Somit liegt Evidenz zum Vorteil für einen Wirkstoff vor, der sich auch in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden darüber hinaus die JAK-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib durch den G-BA bewertet. Für den Wirkstoff Upadacitinib wurde bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen und für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt, durch den G-BA ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Für den Wirkstoff Upadacitinib konnte bei Jugendlichen sowie bei Erwachsenen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt, mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt werden, da für diese Patientenpopulationen keine geeigneten Daten vorlagen. Für Baricitinib wurde durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Für den Wirkstoff Abrocitinib wurde bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>TCI) vor, die teils eine signifikante Überlegenheit gegenüber Dupilumab zeigen konnten und auf Basis derer der G-BA jeweils einen Zusatznutzen gegenüber der zVT feststellen konnte:</p> <p>In der JADE DARE Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Abrocitinib 200 mg und Dupilumab 300 mg verglichen (³Bieber, et al., 2021). Der G-BA leitete auf dieser Basis für Abrocitinib einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT ab (⁴G-BA 2022). Auf Basis der randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie Heads Up von Upadacitinib 30 mg mit Dupilumab (initial 600 mg, im Anschluss 300 mg) vergab der G-BA in seinem Nutzenbewertungsverfahren für Upadacitinib 30 mg einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT (⁵Blauvelt, et al., 2021;⁶G-BA 2022).</p> <p>Zusammenfassend und aufgrund der aufgeführten klaren Empfehlungen sowohl der deutschen als auch der europäischen Leitlinie ist GSK der Meinung, dass bezüglich der zVT-Festlegung für Lebrikizumab Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) nicht mehr alleinige zVT sein kann. Die JAKi Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib sowie Tralokinumab stellen weitere wichtige Therapieoptionen für erwachsene Patient*innen mit moderat bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, dar und sollten deshalb zumindest teilweise bei der zVT-Festlegung von Lebrikizumab berücksichtigt werden.</p>	<p>systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Im Vergleich zu den JAK-Inhibitoren ist Dupilumab aufgrund der längeren Marktverfügbarkeit und des guten Wirksamkeits-/Sicherheitsprofils für den deutschen Versorgungskontext weiterhin von vorrangiger Bedeutung. Darüber hinaus bestehen für Teilpopulationen Einschränkungen im Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren. Daher werden Upadacitinib, Baricitinib und Abrocitinib derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.</p> <p>Für den Wirkstoff Tralokinumab wurde bei Erwachsenen sowie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Darüber hinaus handelt es sich bei dem Wirkstoff um eine vergleichsweise neue Therapieoption, deren Stellenwert noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Tralokinumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.</p> <p>Auch bei einer dauerhaften bzw. kontinuierlichen systemischen Therapie können topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 3 bzw. 4 und die Calcineurin-Hemmer (TCI) Tacrolimus und Pimecrolimus gemäß den Leitlinien zusätzlich als topische Therapieoptionen für einzelne Läsionen oder in einem begrenzten Zeitraum angezeigt sein.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie angezeigt ist, stellt Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Referenzliste

1. Werfel T; Ott H. Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]. 2023.
2. Wollenberg A; Kinberger M; Arents B; Aszodi N; Avila Valle G; Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022; 36(9): 1409-31.
3. Bieber T; Simpson EL; Silverberg JI; Thaci D; Paul C; Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021; 384(12): 1101-12.
4. G-BA , Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abrocitinib (Atopische Dermatitis). 2022.
5. Blauvelt A; Teixeira HD; Simpson EL; Costanzo A; De Bruin-Weller M; Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021; 157(9): 1047-55.
6. G-BA , Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). 2022.

5.6 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	04. April 2024
Stellungnahme zu	Lebrikizumab / Ebglyss
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller des Wirkstoffes Dupilumab (Dupixent®) im Indikationsgebiet atopische Dermatitis nimmt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Lebrikizumab (Ebglyss) im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, zu folgenden Punkten Stellung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3 A S. 25	<p>Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung, Limitationen der bisher verfügbaren Therapien, Monoklonale Antikörper Dupilumab und Tralokinumab</p> <p>Hintergrund:</p> <p>Auf Seite 25 des Modul 3A wird erwähnt „Dupilumab ist ein monoklonaler IgG4-Antikörper, der gegen die IL-4Rα-Untereinheit der IL-4- und IL-13-Rezeptoren gerichtet ist. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ist weitestgehend gut. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils wurde unter Dupilumab jedoch ein erhöhtes Auftreten von Konjunktivitis bei den Patienten beobachtet [61, 62]. Konjunktivitis kann bei IL-4 oder IL-13 Blockade auftreten. Eine selektivere Blockade des für AD relevanten IL-13 könnte das Auftreten von Konjunktivitis verringern.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Sanofi möchte hierzu anmerken, dass Erwachsene mit atopischer Dermatitis (AD) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein signifikant erhöhtes und vom Schweregrad der Erkrankung abhängiges Risiko für die Entwicklung von Erkrankungen der Augenoberfläche, einschließlich Konjunktivitis und Keratitis, haben</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[1]. Fast die Hälfte der Patienten mit AD (31 % - 56 %) entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine Konjunktivitis [2].</p> <p>In den Studien zu AD trat Konjunktivitis häufiger bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten auf, die Dupilumab im Vergleich zu Placebo erhielten [3, 4, 5, 6]. Die meisten Konjunktivitiden waren leicht bis mittelschwer und klangen während des Behandlungszeitraumes ab.</p> <p>Auch andere Biologika zur Behandlung von AD zeigten eine erhöhte Konjunktivitisrate bei Patienten mit AD im Vergleich zu Placebo [7]. Bislang existieren allerdings keine wissenschaftlichen Belege, dass sich die Konjunktivitisrate unter IL-13-Blockade von der unter kombinierter IL-4/IL-13-Blockade unterscheidet. Die Ergebnisse einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zeigen keinen statistischen Unterschied in der Konjunktivitishäufigkeit zwischen Dupilumab, Lebrikizumab und Tralokinumab [7]. Auch aus den Fachinformationen der drei Biologika ergibt sich kein Hinweis darauf, dass sich die Häufigkeit an Konjunktivitiden unter den Therapien unterscheidet [8, 9, 10, 11].</p> <p>Obwohl eine Reihe von Hypothesen zur Pathogenese von Konjunktivitiden während der Dupilumab-Behandlung von Patienten mit AD existiert, ist der Mechanismus weiterhin</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unbekannt und es bedarf weiterer Studien zur Aufklärung dieses Zusammenhangs [3].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: N/A</p>	
<p>Modul 3 A S. 51</p>	<p>Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Rahmen der Kostenberechnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möchte Sanofi darauf aufmerksam machen, dass sich der AVP (inkl. MwSt.) von Dupilumab gemäß Lauer-Taxe mit Wirkung zum 01.04.2024 reduziert hat. Dies wäre in einer aktualisierten Kostenberechnung ebenso zu berücksichtigen, wie die seit 01.01.2024 veränderten Abschläge gem. § 130a SGB V.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: N/A</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).</p>

Literaturverzeichnis

1. Thyssen JP et al. J Am Acad Dermatol. 2017;77:280–286.
2. Gooderham M et al. J Cutan Med Surg. 2018;22:200–206.
3. Akinlade B et al. Br J Dermatol. 2019;181:459–473
4. Simpson EL et al. JAMA Dermatol. 2020;156:44–56.
5. Paller AS et al. J Am Acad Dermatol. 2020;83:1282–1293.
6. Paller AS et al. Lancet. 2022;400:908–919.
7. Alraddadi R et al. JAAD Int. 2023;13:46-47.
8. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: August 2023.
9. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: August 2023.
10. LEO Pharma A/S. Fachinformation Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertipen. Stand: Oktober 2023.
11. Almirall, S.A. Fachinformation Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Ebglyss 250 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: November 2023.

5.7 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.04.2024
Stellungnahme zu	Lebrikizumab (Ebglyss)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Lebrikizumab (Ebglyss) von Almirall Hermal GmbH veröffentlicht.</p> <p>Lebrikizumab ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Dupilumab, ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI, fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien vorliegen. Ein Zusatznutzen wird vom Hersteller nicht beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

5.8 Stellungnahme: DDG, DGAKI

Datum	17.03.2024
Stellungnahme zu	Lebrikizumab IQWiG Bericht A23-129
Stellungnahme von	<p style="text-align: center;">Prof. Dr. Matthias Augustin <i>Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i></p> <p>und</p> <p style="text-align: center;">Dr. Ralph von Kiedrowski <i>Dermatologische Praxis Selters</i></p> <p>Für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</p> <p>Und</p> <p style="text-align: center;">Prof. Dr. Thomas Werfel <i>Klinik für der Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)</i></p> <p style="text-align: center;"><i>für die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)</i></p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Dr. Ralph von Kiedrowski, Prof. Dr. Thomas Werfel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das vorgelegte Nutzendossier zu Lebrikizumab betrifft die Versorgung der mittelschweren bis schweren atopischen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren in Deutschland.</p> <p>Lebrikizumab wurde als weiterer monoklonaler Antikörper nach Dupilumab und Tralokinumab in die Versorgung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis eingeführt. Für diese Indikation beim genannten Schweregrad besteht weiterhin ein hochgradiger Bedarf nach wirksamen und sicheren Therapieoptionen, so dass wir die Einführung von Lebrikizumab sehr begrüßen.</p> <p>Zur Dossierbewertung des IQWiG vom 07.03.2024 nehmen Prof. Dr. Augustin und Dr. Ralph von Kiedrowski für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Prof. Dr. Werfel für die DGAKI Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Dr. von Kiedrowski, Prof. Dr. Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
i.8	<p>Zitat: <i>Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab in den 4 Studien sowie der zu kurzen Behandlungsdauer von 16 Wochen in den 3 RCTs werden diese Studien, in Übereinstimmung mit dem pU, im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens von Lebrikizumab beurteilt.</i></p> <p>Stellungnahme: Wie schon in zahlreichen Stellungnahmen ausgeführt, halten wir eine Dauer von randomisierten Studien bei atopischer Dermatitis von 16 Wochen für durchaus relevant und beachtenswert für die Nutzendiskussion. Wir stimmen aber überein, dass aufgrund eines fehlenden aktiven Komparators keine Zuschreibung eines therapeutischen Zusatznutzens im Sinne des AMNOG-Verfahrens konstatiert werden kann.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In den zulassungsbegründenden Studien ADvocate, Advocate 2 und ADhere wurde über 16 Wochen ein randomisierter Vergleich gegenüber Placebo durchgeführt. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt, da sich aus ihnen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen.</p>

<p>II.5</p>	<p>Zitat: <i>Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf die nachfolgend aufgeführten Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in vergleichbaren Anwendungsgebieten und die darin quantifizierten Patientenpopulationen:</i></p> <p><i>Der Beschluss zum Verfahren zu Dupilumab aus dem Jahr 2018 mit einer Anzahl von ca. 52 000 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt [2].</i></p> <p><i>Der Beschluss aus dem Verfahren zu Dupilumab aus dem Jahr 2020 mit einer Anzahl von ca. 5300 bis 10 600 jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt [3].</i></p> <p>Stellungnahme: Die Herleitung der GKV-Zielpopulation im Dossier entspricht nicht dem aktuellen Sachstand der epidemiologischen Versorgungsforschung. Die referenzierten Daten sind methodisch nicht einwandfrei und stimmen nicht mit den Ergebnissen der für Deutschland publizierten Daten überein. Auf die mehrteiligen Fehlerkomponenten haben wir in vorausgehenden Stellungnahmen schon hingewiesen.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten aus den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab im Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen⁹ und Jugendlichen¹⁰, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugrunde gelegt. Die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation ist grundsätzlich plausibel, aber wegen der verwendeten älteren Quellen mit Unsicherheit behaftet.</p>
-------------	--	--

II.6	<p>Zitat: <i>Bei Patientinnen und Patienten ohne Verordnungen wurde in den Dossiers davon ausgegangen, dass sie an einer leichten Form der Erkrankung leiden und keine systemische Therapie angezeigt ist.</i></p> <p>Stellungnahme: Durch diese methodische Vorgehensweise wird die markante Unterversorgung von Patienten mit atopischer Dermatitis nicht beachtet, was zu einer deutlichen Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl von Patienten mit Bedarf nach Systemtherapie führt.</p>	
------	---	--

9 Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018.

10 Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Februar 2020.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Lebrikizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. April 2024

von 13.15 Uhr bis 13.39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Herr Dr. Diemert

Herr Dr. Ocker

Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmende für die **DDG/DGAKI:**

Herr Prof. Dr. Augustin (nicht zugeschaltet)

Herr Prof. Dr. Werfel

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Henkel

Frau Baudisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Yearley

Frau Strahwald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **LEO Pharma GmbH:**

Frau Dr. Link

Frau Koch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Ederle

Frau Stegherr

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Henke

Frau Höller

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA nach der Mittagspause! Wir sind jetzt bei der Anhörung zu Lebrikizumab, einer Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 7. März 2024. Es geht um die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit atopischer Dermatitis. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer, Ammirall Hermal, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, von Lilly, MSD Sharp & Dohme, LEO Pharma, GlaxoSmithKline und Sanofi-Aventis, sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, der guten Ordnung folgend, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Diemert, Herr Dr. Ocker und Frau Dr. Sickold zugeschaltet, für DDG/DGAKI Herr Professor Dr. Werfel und Herr Dr. von Kiedrowski – Herr Professor Dr. Augustin ist nicht eingeloggt –, für Lilly Frau Dr. Henkel und Frau Baudisch, für MSD Frau Yearley und Frau Strahwald, für LEO Frau Dr. Link und Frau Koch, für GlaxoSmithKline Frau Dr. Ederle und Frau Stegherr, für Sanofi Frau Dr. Henke und Frau Höller sowie für den vfa Herr Bussilliat.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? – Sie, Frau Dr. Sickold? – Sie haben das Wort.

Frau Dr. Sickold (Ammirall): Danke schön. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung und die Gelegenheit, in diesem Gremium über Lebrikizumab zu sprechen. Bevor ich in die Thematik einführe, erläutere ich kurz die Funktionen hier im Team. Herr Dr. Ocker ist Medical Director und Herr Dr. Diemert der für Lebrikizumab zuständige Medical Advisor. Beide sind die Experten für klinische Daten und die medizinischen Aspekte zu unserem Produkt. Mein Name ist Silvia Sickold. Ich bin verantwortlich für den Bereich Market Access.

Wir würden eingangs gerne in die Indikation atopische Dermatitis und die klinischen Daten zu Lebrikizumab einführen, bevor wir zu weiteren Details der IQWiG-Bewertung kommen, nämlich dem Zusatznutzen und der Epidemiologie. Wenn es für Sie in Ordnung ist, Herr Professor Hecken, würde ich Sie bitten, meinem Kollegen Herrn Dr. Ocker das Wort zu erteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Herr Ocker.

Herr Dr. Ocker (Ammirall): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte an dieser Stelle die Sichtweise von Ammirall zum Stellenwert von Lebrikizumab für die Therapie der atopischen Dermatitis kurz darstellen. Die atopische Dermatitis ist eine chronische entzündliche, nicht ansteckende Hautkrankheit, die sich vor allem in einer Barrierestörung der Haut und einer fehlgeleiteten Immunreaktion manifestiert. Die prägenden klinischen Merkmale sind extreme Hauttrockenheit sowie quälender Juckreiz, der unter anderem Schlafmangel und dadurch verminderte Lernfähigkeit und Erwerbsfähigkeit bis hin zur Depression triggern kann. Der Verlauf der atopischen Dermatitis ist chronisch und besonders bei mittelschwerer bis schwerer Ausprägung oft verbunden mit einer hohen Krankheitslast, einem extrem hohen Leidensdruck und reduzierter Lebensqualität für die betroffenen Patienten, aber auch für deren Familien. Die atopische Dermatitis ist in Industriestaaten eine verbreitete Hautkrankheit. Bis zu 30 Prozent der Kinder und bis zu 3 Prozent der Erwachsenen sind von dieser Krankheit betroffen.

Bei Lebrikizumab, über das wir heute sprechen, handelt es sich um einen neuen monoklonalen Antikörper, der hochselektiv Interleukin-13, den zentralen Mediator der atopischen Dermatitis, bindet und die nachgeschaltete Signalkaskade inhibiert. Lebrikizumab wird zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und

Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg angewendet, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Nach Dupilumab und Tralokinumab ist Lebrikizumab das dritte Biologikum zur Behandlung der atopischen Dermatitis, das in Deutschland in den Markt eingeführt wurde. Alle drei Wirkstoffe greifen in den IL-13-Signalweg ein. IL-13 ist das Schlüsselzytokin in der Haut bei der atopischen Dermatitis. Der pharmakologische Wirkmechanismus der drei verfügbaren Biologika ist jeweils unterschiedlich. Lebrikizumab bindet mit hoher Affinität selektiv an IL-13 und inhibiert die über den entsprechenden Rezeptor vermittelten IL-13-abhängigen Effekte. Weitere Zytokine oder die endogene Regulation von IL-13 werden nicht beeinflusst.

Die klinische Phase-III-Studie unter Placebokontrolle, die Advocate-Studie, aber auch die mit konventioneller topischer Therapie, die Adhere-Studie, zeigen für die Erwachsenen und die Jugendlichen ab 12 Jahren für die patientenrelevanten Endpunkte wie die Verbesserung der Hautläsion, aber auch für das Leitsymptom der atopischen Dermatitis, den Juckreiz, und damit verbunden die Lebensqualität eine signifikante Verbesserung und damit gute Wirksamkeit. Das gute klinische Ansprechen ist in den Studien sowohl bei Woche 16 als auch in der Langzeitbehandlung über ein und zwei Jahre belegt. Ein initiales Ansprechen zum Beispiel auf den Juckreiz ist in den Zulassungsstudien schon nach einigen Tagen zu sehen.

Zusätzlich zur guten Wirksamkeit zeigen die Studiendaten ein günstiges Sicherheitsprofil. Die Rate von unerwünschten Ereignissen, die zu einem Studienabbruch geführt haben, war gering.

Als Fazit: Lebrikizumab zeichnet sich durch eine spezifische und hochaffine Bindung an IL-13 und die Hemmung der IL-13-vermittelten Effekte aus. Im klinischen Entwicklungsprogramm zeigte Lebrikizumab eine gute Wirksamkeit und hohe Sicherheit bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Damit stellt Lebrikizumab eine wertvolle Ergänzung zur kontinuierlichen Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis dar. Lebrikizumab kann als Firstline-Therapeutikum eingesetzt werden, wobei die Injektionen in der Erhaltungstherapie für alle auf die Therapie ansprechenden Patienten nur alle vier Wochen erfolgen.

Ich danke Ihnen und bitte Sie, Herr Professor Hecken, das Wort an meine Kollegin Frau Dr. Sickold zurückzugeben, die zu weiteren Details des Verfahrens Stellung nehmen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sickold, bitte.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Ich möchte kurz den IQWiG-Bericht aus unserer Sicht einordnen. Um eine Beurteilung des medizinischen Nutzens zu ermöglichen, haben wir im Dossier die genannten pivotalen Studien Advocate 1 und 2 und die Adhere-Studie abgebildet. Die Studienpopulation umfasste wie laut Label dabei Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Die Studien sind dabei dem Zulassungsprogramm von Dupilumab recht ähnlich. Lebrikizumab wurde in der Monotherapie mit Placebo und in der Kombinationstherapie mit einer konventionellen Topika-Therapie plus Placebo verglichen. Allerdings gibt es keine Head-to-Head-Studien der Biologika untereinander. Das IQWiG berichtete, dass sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab ergibt und somit ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Diese Einschätzung deckt sich mit unserer Darstellung im Dossier, da die Studien zu Lebrikizumab aufgrund des Designs nicht geeignet waren, um in einem direkten oder in einem indirekten Vergleich den Zusatznutzen gemäß den methodischen und formalen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung darzustellen.

Zur Epidemiologie haben wir uns an den bisherigen, dem G-BA bereits bekannten und in den Beschlüssen wiedergegebenen Daten orientiert, obwohl wir wissen, dass diese Daten mit Unsicherheit behaftet sind und vermutlich unterschätzt sind. Daher deckt sich unsere Einschätzung mit der des IQWiG, dass die Daten plausibel, aber mit Unsicherheit behaftet sind. Neuere Quellen wie der Report der Techniker Krankenkasse oder die Daten der Barmer weisen auf eine größere Zielpopulation hin. Die Versorgung der Patienten hat sich mit Einführung der

neuen Wirkstoffe, zu denen sich Lebrikizumab zählen darf, deutlich verbessert. Daher ist auch zukünftig mit einer verbesserten Versorgung zu rechnen, die mehr Patienten erreichen wird, auch die, die aufgrund von frustranen Therapieerfahrungen in der Vergangenheit unterversorgt waren und jetzt eine Chance auf Verbesserung ihrer Hautbefunde sehen.

Das wären aus unserer Sicht die wesentlichen Punkte des IQWiG-Berichtes, die wir kommentieren wollten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Sickold, Herr Dr. Ocker, für diese Einordnung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, weil wir, bezogen auf die Evidenz, relativ große Übereinstimmung zwischen dem pU und dem IQWiG haben. Wie sieht der Therapiestandard für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, heute tatsächlich aus? Welchen Stellenwert nehmen dabei die JAK-Inhibitoren und Tralokinumab ein? Wie oft werden diese Optionen verordnet, vor allen Dingen im Vergleich zu Dupilumab, das von Frau Sickold schon erwähnt worden ist? Da können Sie uns vielleicht etwas Klarheit verschaffen. Wer möchte dazu etwas sagen, Herr Werfel oder Herr von Kiedrowski? – Herr Professor Werfel, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Werfel (DG/DGAKI): Ich starte. Herr von Kiedrowski kann anschließend seine Sicht ergänzen. – Dupilumab ist sicherlich das am häufigsten verordnete Systemtherapeutikum für die Indikation atopische Dermatitis. Das liegt zum einen daran, dass es das erste Medikament war, das zur Langzeittherapie zugelassen wurde. Das Zweite ist, dass es hinsichtlich der Wirksamkeit und Arzneysicherheit ein sehr gutes Medikament ist. Tralokinumab hat ein ähnliches Profil, kam aber später dazu und ist vor allem deswegen nicht so ganz häufig dabei. Die JAK-Inhibitoren haben ein anderes Profil; es ist eine orale Therapie. Das kann patientenbezogen von Vorteil sein. Sie wirken schneller als die Antikörper. Das ist ein Grund, JAK-Inhibition zu machen. Man kann flexibler dosieren. Sie wirken gleichzeitig auf Komorbiditäten. Man muss schauen, welche Erkrankungen der Patient sonst noch hat. Da können die JAK-Inhibitoren von Vorteil sein. Zielgruppe der JAKs in der Praxis sind vor allem die jüngeren gesunden Patienten mit atopischer Dermatitis. Die Antikörper sind sicherer und werden dann in erster Linie genommen.

Wir sind froh über jeden neuen Wirkstoff; denn es gibt Nebenwirkungen. Es gibt Therapieversager. Je mehr wir zur Verfügung haben, desto besser für die Routine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Werfel. – Herr von Kiedrowski, Ergänzung?

Herr Dr. von Kiedrowski (DG/DGAKI): Ja, gerne. – Herr Professor Werfel hat die wesentlichen Teile schon gesagt. Bei Dupilumab ist es zum einen die Tatsache, dass es lange im Markt ist, aber es spricht auch ein anderes Altersspektrum an, adressiert in diesem Bereich die Komorbidität. Das allergische Asthma ist immer ein Thema für die Auswahl und letztlich auch die pruriginösen Formen. Von daher ist das in dieser Trias der Grund, warum Dupilumab immer noch am häufigsten genommen wird. Der Vorteil der beiden anderen ist zum Teil die etwas flexiblere Dosierung. Somit habe ich die Option, je nach Ansprechen die Intervalle im Label zu verlängern, was von den Patienten sehr gerne genutzt wird. Der bislang bestehende Nachteil von Tralokinumab, das nicht als Pen zur Verfügung stand, hat sich gewandelt. Das ist nicht mehr der Fall, allerdings noch nicht lange. Insofern ist das Patientenkollektiv für die Wahl der Antikörper grundsätzlich diejenigen, die einen nicht ganz so hohen Juckreiz über die Zeit gesehen haben. Man braucht ein bisschen länger Geduld. Wir wissen aber, dass sich im Langzeitmanagement alle Präparate, die wir im Moment haben – es sind nach wie vor nicht viele, nämlich sechs Substanzen –, in den Gesamtwirksamkeiten entsprechend angleichen. Der jüngere Patient oder der mit extremem Juckreiz, wenn keine anderen Erkrankungen bestehen, für die eine relative Kontraindikation besteht, ist der Patient, bei dem man mit einem Januskinase-Inhibitor gut arbeiten kann. Auch da gibt es, zum Beispiel beim Baricitinib, Komorbiditäten, die in der Auswahl eine Rolle spielen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. von Kiedrowski. – Frau Teupen von der Patientenvertretung hat sich gemeldet. Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank, Herr Hecken. – Wir haben eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur Rationale. Warum haben Sie keinen aktiven Vergleich vorgenommen, in diesem Fall zu Dupilumab? War das zeitlich bedingt? Es ist schon lange auf dem Markt, seit 2012, glaube ich, seit 2019 zugelassen. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen. Es ist immer schade, wenn man in den Studien keinen aktiven Vergleich hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Frau Sickold, bitte.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Wir als deutsche Filiale hätten es sehr begrüßt, wenn wir eine entsprechende Studie bekommen hätten. Es wurde jedoch leider anders entschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie so oft. Das ist nicht nur auf Sie bezogen. Dieses Phänomen haben wir häufiger. – Weitere Fragen, bitte, Anmerkungen, Kritik, Beschwerden? – Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zu den JAK-Inhibitoren. Sie sagten, Sie setzen sie ein, auch bei jüngeren und ansonsten gesunden Patienten. Welche Rolle spielt das PRAC-Verfahren, das bei der EMA durchlaufen wurde und es da gemäß Fachinformation relativ viele Einschränkungen gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Werfel hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Werfel (DDG/DGAKI): Es spielt eine Rolle. Das bedeutet, dass wir bei den Jüngeren so weitermachen können wie zuvor. Die Gesunden sind letztlich nicht eingeschränkt. Bei den anderen sollen wir prüfen, ob nicht andere Medikamente genauso gut geeignet sind, und sollen die zunächst einsetzen, bei den älteren Patienten mit Komorbiditäten, den Rauchern usw. Das machen wir auch, das ist Versorgungsrealität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Werfel. – Herr Dr. von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG/DGAKI): Das kann ich nur untermauern. Vom Grundsatz her ist meine Meinung, dass die PRAC-Recommendations im Bereich der AD den normalen Standard überhaupt nicht wirklich tangiert haben. Wir haben in Anhörungen dazu immer kritisiert, dass die Ursprungsdaten von einem ganz anderen JAK-Inhibitor, von Tofacitinib, ein Stück weit auf einer anderen Patientenpopulation basiert haben, nämlich den RA-Patienten, und dass das für das Krankheitsbild und für das Patientenkollektiv gerade bei der AD per se nicht den gleichen Stellenwert hat. Natürlich ist man trotzdem vorsichtiger, keine Frage. Das sind wir mit neuen Substanzen im Übrigen sowieso. Das wäre ein Thema, warum Dupilumab, wenn es funktioniert, aufgrund der längeren Erfahrung als Firstline-Medikament immer noch genommen wird. Aber die Indikationsprüfung und die individuelle Patientensituation sind die, die wir im Einzelfall zu Rate ziehen. Es gibt nach wie vor eine ganze Reihe von Patienten, die aufgrund des gesamten Krankheitsbildes primär auf JAKs eingestellt werden, eben auch mit dem Vorteil, dass manche Patienten die orale Einnahme bevorzugen und die besonders schnelle Wirkung vor allem auf den quälenden Juckreiz schätzen. Auch das haben wir in verschiedenen Anhörungen sehr gut und ausführlich besprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Bickel: Vielleicht können Sie etwas zum Malignitätsrisiko der JAK-Inhibitoren sagen. Das war nicht ganz ausgeräumt. Das spielt sicherlich nicht nur für Patienten im höheren Alter eine Rolle oder für die, die an einer rheumatoiden Arthritis vorerkrankt waren. Außerdem hat die EMA das PRAC-Verfahren nicht nur auf Tofacitinib, sondern auf alle JAK-Inhibitoren ausgeweitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Werfel, bitte.

Herr Prof. Dr. Werfel (DDG/DGAKI): Das ist der Punkt, den Herr von Kiedrowski angesprochen hat. Die Übertragbarkeit auf die jüngeren Neurodermitis-Patienten ist nur mit Vorsicht gegeben. Denn die untersuchte Population in der Schlüsselstudie waren ältere Risikopatienten aus der Rheumatologie, von denen fast alle auch MTX bekommen haben. Das ist eine andere Population als die jüngeren Patienten mit Neurodermitis, die wir behandeln. Bei jedem neuen Medikament können wir das onkogene Potential nicht 100-prozentig ausschließen. Aber es gibt bisher nicht viele Hinweise, die dafür sprechen, dass wir bei den JAKs große Angst haben müssen, dass sie bösartige Erkrankungen induzieren. Nach den Malignitätsdaten waren es die älteren Patienten aus den Hochrisikogruppen, die das höhere Risiko hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Werfel. – Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG/DGAKI): Das ist ganz richtig so dargestellt, Frau Bickel. Es war, mit Verlaub, eine verhohlene Kritik an der Ausweitung der EMA mit diesen Daten auf alle Januskinase-Inhibitoren. Professor Werfel hat es gerade dargestellt. Natürlich ist man vorsichtig. Das Risiko besonders bei einem jungen Patienten, wenn man auf solche Medikamente setzt und auch nicht weiß, wie lange man sie bei einer chronischen Erkrankung letztlich gibt, ist sicherlich ein Thema. Deswegen haben wir Register. Es soll nicht von der gesamten Fachgruppe eingesetzt werden, sondern von einer Gruppe von Dermatologen, die insgesamt eine bessere Qualifikation haben. Dessen sind wir uns bewusst. Dass die Daten auf alle Januskinase-Inhibitoren interpoliert wurden, das ist das, was ich kritisiert habe. Deswegen ist Vorsicht angeraten. Aber es sind in dem Sinne keine Kontraindikationen – auch wenn man diesen Begriff schnell verwendet. Wir prüfen das in jedem Einzelfall und beobachten die Patienten natürlich auch, um das letztlich über die Langzeitdaten, die irgendwann vorliegen werden, ganz entkräften zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr von Kiedrowski. – Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Bickel: Ja, vielen Dank!)

Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe niemanden mehr. – Dann sind alle Unklarheiten beseitigt. Frau Sickold, Sie erhalten noch einmal das Wort. Es gibt wenig zusammenzufassen.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Vielen Dank. – Was in der Diskussion klar geworden ist, ist, dass die Versorgung Alternativen braucht. Lebrikizumab ist das dritte Biologikum mit einem neuen selektiven Wirkansatz. Als Patientenvorteil sehen wir die Applikationsfrequenz von einmal alle vier Wochen, während andere Biologika häufiger gespritzt werden müssen. Im Langzeittherapiemanagement haben wir gegenüber den JAK-Inhibitoren den Vorteil, dass wir kein Labormonitoring brauchen. Von daher ist Lebrikizumab eine gute Alternative auch in der Versorgung chronischer Hautpatienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Sickold, Herr Ocker, Herr Werfel, Herr von Kiedrowski, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, vorgetragen haben. Danke an Frau Teupen und Frau Bickel. Wir können diese Anhörung an dieser Stelle beenden. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 13:39 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V
(keine Stellungnahmen eingegangen)**

Vorgang: 2023-B-139 Lebrikizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Lebrikizumab

Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- NB-UVB
- UVA (die UVA1 ist hiervon ausgenommen, da ausgeschlossen)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 4. September 2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 4. September 2003)
- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab vom 17. Mai 2018, 20. Februar 2020 und 1. Juli 2021
- Beschluss über Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): „Balneophototherapie bei atopischem Ekzem“ vom 20. März 2020
- Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Baricitinib vom 6. Mai 2021
- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tralokinumab vom 6. Januar 2022 und 12.05.2023
- Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Upadacitinib vom 17. Februar 2022

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lebrikizumab N/N Ebglyss® <i>Hinweis</i>	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Ebglyss wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. <i>Aufgrund der großen Menge an Wirkstoffen im Anwendungsgebiet werden hier einzelne Arzneimittel exemplarisch aufgeführt</i>
TOPISCHE THERAPIEN	
Glukokortikoide Klasse 1:	
Prednisolon D07AA03 z.B. Prednisolon Creme LAW	Zur Behandlung subakuter und akuter gering ausgeprägter entzündlicher Hauterkrankungen, die auf eine äußerliche Behandlung mit schwach wirksamen Corticosteroiden ansprechen.
Hydrocortison D07AA02 z.B. Hydrocortison Heumann 1 % Creme	Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, bei denen schwach wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticosteroide angezeigt sind.
Glukokortikoide Klasse 2:	
Hydrocortison-17- butyrat D07AB02 z.B. Laticort® Creme 0,1 %	Zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, bei denen mittelstark wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticoide angezeigt sind. Creme: insbesondere bei akuten und subakuten Formen, in intertriginösen Arealen und beim fettigen Hauttyp. Salbe: insbesondere bei subakuten bis chronischen Formen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Clobetasonbutyrat 0,5 mg D07AB01 z.B. Emovate® Creme</p>	<p>Leichte Formen von Ekzemen, seborrhoischer Dermatitis und andere leichte Hauterkrankungen, die auf eine lokale Corticoidbehandlung ansprechen. Weiterbehandlung von hartnackigen Hauterkrankungen, die mit einem starker wirkenden Corticoid anbehandelt worden sind. Bei Säuglingen und Kleinkindern zur lokalen Corticoidbehandlung, z. B. Windeleczem oder endogenem Ekzem.</p>
<p>Triamcinolon-acetonid D07AB09 z.B. AbZ Salbe 0,1 %</p>	<p>Zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, bei denen mittelstark wirksame topisch anzuwendende Glukokortikoide angezeigt sind. Triamcinolon AbZ 0,1 % Creme eignet sich insbesondere für akute bis subchronische sowie nässende Dermatosen ohne keratotische Veränderungen.</p>
<p>Glukokortikoide Klasse 3:</p>	
<p>Prednicarbat D07AC18 z.B. Prednicarbat acis® Creme</p>	<p>Entzündliche Hauterkrankungen, bei denen eine äußerliche Behandlung mit mittelstark wirksamen Glucocorticoiden angezeigt ist, wie z. B. mäßig stark ausgeprägtes Ekzem.</p>
<p>Methylprednisolon-aceponat D07AC 14 Advantan® 0,1 % Creme</p>	<p>Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems und des nummulären Ekzems.</p>
<p>Amcinonid D07AC11 z.B. Amciderm® Fettsalbe</p>	<p>Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Psoriasis vulgaris, Lichen ruber.</p>
<p>Mometasonfuroat D07AC13 z.B. ECURAL® Fettcreme, 1 mg/g Creme</p>	<p>Fettcreme und Salbe sind angezeigt zur Behandlung aller entzündlichen und juckenden Hauterkrankungen, die auf eine äußere Behandlung mit Glukokortikoiden ansprechen wie Psoriasis, atopische Dermatitis und Reiz- und/oder allergische Kontaktdermatitis.</p>

Glukokortikoide Klasse 4:	
Clobetasol-propionat D07AD01 z.B. Clobetasol acis® Creme, 0,5 mg/g	Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist.
Calcineurinhemmer	
Tacrolimus D11AH01 Protopic® 0.03% Salbe	Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z. B. topische Kortikosteroide angesprochen haben. Als Erhaltungstherapie.
Pimecrolimus D11AH02 Elidel® 10 mg/g Creme	Behandlung von Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit leichtem oder mittelschwerem atopischem Ekzem, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist, wie z. B. bei: Unverträglichkeit gegenüber topischen Kortikosteroiden; mangelnder Wirksamkeit von topischen Kortikosteroiden; Anwendung im Gesicht und Halsbereich, wo eine intermittierende Langzeitbehandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht empfehlenswert ist.
SYSTEMISCHE THERAPIEN	
Dupilumab D11AH05 Dupixent®	<i>Erwachsene und Jugendliche</i> Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. <i>Kinder von 6 Monaten bis 11 Jahre</i> Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®	Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.
Abrocitinib D11AH08 Cibinqo®	Cibinqo wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen.
Baricitinib L04AA37 Olumiant®	Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Tralokinumab D11AH07 Adtralza®	Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Ciclosporin L04AD01 z.B. Ciclosporin dura®	Ciclosporin dura ist indiziert bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, falls eine systemische Therapie erforderlich ist.
Systemische Glucokortikoide	
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM®	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können.
Triamcinolon H02AB08 Volon® 4, 8, 12 mg Tabletten	Orale Anfangsbehandlung ausgedehnter, schwerer akuter, auf Glukokortikoide ansprechender Hautkrankheiten wie: Allergische Dermatosen (z. B. akute Urtikaria, Kontaktdermatitis, Arzneimittellexanthem), atopisches Ekzem (akute Exazerbationen bzw. großflächige nässende Ekzeme), Pemphigus vulgaris.
Antihistaminika	
z.B. Cetirizin- dihydrochlorid R06A E07 Cetirizin beta® Filmtablette	Zur Behandlung von Krankheitssymptomen bei allergischen Erkrankungen wie – Juckreiz bei chronischer Nesselsucht (Urtikaria) und bei atopischer Dermatitis (Neurodermitis) mit Beschwerden wie Rötung der Haut

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-139 (Lebrikizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	15
3.3 Leitlinien.....	49
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	72
Referenzen	74

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EASI75	Eczema Area and Severity Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
H1 AH	Orales H1 Antihistamin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious Adverse event
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis Index
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis (ohne Alterseinschränkung)

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *atopische Dermatitis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 26.01.2022 durchgeführt, die folgenden am 23.09.2022 und 19.05.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1156 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 29 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Matterne U et al., 2019 [12].

Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema.

Fragestellung

To assess the effects of oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment in adults and children with eczema.

Methodik

Population:

- adults and children with a clinical diagnosis of eczema, identified as 'atopic eczema' or 'eczema'

Intervention:

- Oral antihistamines (H1 antagonists) of all classes (sedating, non-sedating) given as add-on therapy to topical treatments for eczema (e.g. topical corticosteroids, topical immunomodulators, other topical eczema therapies, either alone or combined).

Komparator:

- Placebo as add-on therapy to topical treatment, or no additional treatment as add-on therapy to topical treatment

Endpunkte:

- Primary outcomes
 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema, as measured by a standardised or validated eczema symptoms score
 2. Proportion of participants reporting adverse effects and serious adverse events throughout the study period
- Secondary outcomes
 1. Mean change in physician-assessed clinical signs, as measured by a standardised or validated eczema signs score
 2. Mean change in quality of life, as measured by a standardised or validated quality of life measure
 3. Number of eczema flares, measured by, for example, 'escalation of treatment' or 'use of topical anti-inflammatory medications'

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 9 May 2018 Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2018, Issue 4), the Cochrane Library, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), The Global Resource of Eczema Trials - Centre of Evidence Based Dermatology
- Several trial registries up to 10 May 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=25 RCTs (N=3285)

Charakteristika der Population:

- **Children and adolescents: n=8 Studies (0-12 years, 12-18 years; N=1941)** [Cambazard 2001; Diepgen 2002; Iikura 1992; Jung 1989; LaRosa 1994; Leon 1989; Munday 2002; Simons 2007].
- **Adults: n=17 Studies (aged from 16 to 70 years; N=1344)** [Berth Jones 1989; Doherty 1989; Falk 1993; Frosch 1984; Hannuksela 1993; Henz 1998; Hjorth 1988; Kawashima 2003; Kimura 2009; Kircik 2013; Kuniyuki 2009; Langeland 1994; Monroe 1992; Nuovo 1992; Ruzicka 1998; Savin 1986; Tharp 1998; Capella 2001].
- Sample Size ranged from 1 to 795 participants
- Trial duration was between 3 days and 18 month
- Most studies failed to report on the severity of eczema [Berth Jones 1989; Cambazard 2001; Doherty 1989; Falk 1993; Frosch 1984; Henz 1998; Hjorth 1988; Jung 1989; Kawashima 2003; Kimura 2009; Kircik 2013; Kuniyuki 2009; LaRosa 1994; Leon 1989; Munday 2002; Nuovo 1992; Ruzicka 1998; Simons 2007; Tharp 1998].
- Two studies included individuals with at least moderate eczema [Monroe 1992; Savin 1986], two with moderate to severe eczema [Hannuksela 1993; Langeland 1994], one with moderate eczema [Iikura 1992], and one with mild to moderate eczema [Diepgen 2002].
- First-generation H1 AH.
 - * Chlorpheniramine (Frosch 1984; Nuovo 1992).
 - * Chlorpheniramine maleate (Munday 2002).
 - * Hydroxyzine (Monroe 1992).
 - * Ketotifen (Falk 1993; Iikura 1992; Leon 1989).
- Second-generation or newer H1 AH, or both.
 - * Acrivastine (Doherty 1989).
 - * Azelastine (no longer in use) (Henz 1998).
 - * Cetirizine (Cambazard 2001; Diepgen 2002; Hannuksela 1993; Henz 1998; Jung 1989; LaRosa 1994; Tharp 1998).
 - * Levocetirizine (Kircik 2013; Simons 2007).
 - * Fexofenadine (Kawashima 2003).
 - * Loratadine (Kimura 2009; Langeland 1994; Monroe 1992; Ruzicka 1998).
 - * Olapatadine (Kuniyuki 2009).
 - * Tazifylline LN2974 (Savin 1986).
 - * Terfenadine (no longer in use) (Berth Jones 1989; Doherty 1989; Hjorth 1988; Nuovo 1992).
- Duration of the oral application of H1 AH was
 - short term (up to one week) in five studies (Berth Jones 1989; Jung 1989; Kawashima 2003; Monroe 1992; Savin 1986),
 - medium term (from one to six weeks) in 11 studies (Doherty 1989; Frosch 1984; Hannuksela 1993; Henz 1998; Hjorth 1988; Kimura 2009; Kircik 2013; Langeland 1994; Munday 2002; Nuovo 1992; Ruzicka 1998), and

- long term (over more than six weeks) in nine studies (Cambazard 2001; Diepgen 2002; Falk 1993; Iikura 1992; Kuniyuki 2009; LaRosa 1994; Leon 1989; Simons 2007; Tharp 1998).

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Berth Jones 1989	?	?	?	?	+	+	?
Cambazard 2001	?	?	?	?	?	?	?
Diepgen 2002	?	?	?	?	+	?	?
Doherty 1989	?	?	?	?	+	?	?
Falk 1993	?	?	+	?	+	?	?
Frosch 1984	+	?	?	?	+	?	?
Hannuksela 1993	?	+	?	?	+	?	?
Henz 1998	?	?	?	?	?	?	?
Hjorth 1988	?	?	?	?	+	?	?
Iikura 1992	?	?	?	?	-	?	?
Jung 1989	?	?	?	?	?	?	?
Kawashima 2003	+	+	+	?	+	?	?
Kimura 2009	+	?	?	?	?	?	?
Kircik 2013	?	?	?	?	?	+	?
Kuniyuki 2009	+	?	?	?	?	?	?
Langeland 1994	?	?	?	?	?	?	?
LaRosa 1994	?	?	?	?	+	?	?
Leon 1989	?	?	?	?	+	?	?
Monroe 1992	?	?	?	?	-	?	?
Munday 2002	?	?	?	?	+	?	?
Nuovo 1992	?	?	+	?	-	?	?
Ruzicka 1998	?	?	?	?	-	?	?
Savin 1986	?	?	?	?	?	?	?
Simons 2007	?	?	?	?	+	+	?
Tharp 1998	?	?	?	?	?	?	?

Studienergebnisse:

- Due to clinical diversity among studies in terms of duration of the intervention, the H1 AH used, and doses provided, as well as variation in the concomitant topical treatment allowed and in outcome assessment (see Table 3), **we were unable to pool any of the studies that we identified for inclusion in this review. Consequently, we have reported the effects of interventions for each trial individually.**

Cetirizine versus placebo [Erwachsene und Kinder]

- One study (Diepgen 2002) compared cetirizine 0.5 mg/kg/d against placebo over 18 months in 795 children. Study authors did not report patient-assessed symptoms of eczema separately for pruritus. Cetirizine is probably associated with fewer adverse events (mainly mild) (risk ratio (RR) 0.68, 95% confidence interval (CI) 0.46 to 1.01) and the need for slightly less additional H1 AH use as an indication of eczema flare rate (P=0.035; no further numerical data given). Physician-assessed clinical signs (SCORing Atopic Dermatitis index (SCORAD)) were reduced in both groups, but the difference between groups was reported as non-significant (no P value given). Evidence for this comparison was of moderate quality.
- One study [Hannuksela 1993] assessed cetirizine 10 mg/d against placebo over four weeks in 84 adults. Results show no evidence of differences between groups in patient-assessed symptoms of eczema (pruritus measured as part of SCORAD; no numerical data given), numbers of adverse events (RR 1.11, 95% CI 0.50 to 2.45; mainly sedation, other skin-related problems, respiratory symptoms, or headache), or physician assessed changes in clinical signs, amount of local rescue therapy required, or number of applications as an indicator of eczema flares (no numerical data reported). Evidence for this comparison was of low quality. We judged this study as having high risk regarding attrition bias.

- **Cambazard 2001** reported the results of a long-term intervention (eight weeks; n = 223) of 0.5 mg/d per kg bodyweight versus placebo conducted in children between 11 and 71 months of age. data from the study were available for analysis.

Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

Based on the main comparisons, we did not find consistent evidence that H1 AH treatments are effective as 'add-on' therapy for eczema when compared to placebo; evidence for this comparison was of low and moderate quality. However, fexofenadine probably leads to a small improvement in patient-assessed pruritus, with probably no significant difference in the amount of treatment used to prevent eczema flares. Cetirizine was no better than placebo in terms of physician-assessed clinical signs nor patient-assessed symptoms, and we found no evidence that loratadine was more beneficial than placebo, although all interventions seem safe.

The quality of evidence was limited because of poor study design and imprecise results. Future researchers should clearly define the condition (course and severity) and clearly report their methods, especially participant selection and randomisation; baseline characteristics; and outcomes (based on the Harmonising Outcome Measures in Eczema initiative).

Kommentare zum Review

- Ergebnisse nur für zugelassenen Wirkstoff Cetirizin dargestellt. Ergebnisse nicht-relevanter Wirkstoffe nicht dargestellt
- Ergebnisse lediglich auf Ebene einzelner, kleiner Primärstudien mit Placebovergleichen, vorhanden
- Keine Angabe zum Schweregrad in den relevanten Studien.
- Es ist unklar, ob eine Hintergrundtherapie in den Placeboarmen verabreicht wurde (und wenn ja, welche).

Sawangjit R et al., 2020 [17].

Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis

Fragestellung

To assess the comparative efficacy and safety of different types of systemic immunosuppressive treatments for moderate to severe eczema using network meta-analysis and to generate rankings of available systemic immunosuppressive treatments for eczema according to their efficacy and safety.

Methodik

Population:

- participants of all ages with a clinical diagnosis of moderate to severe atopic eczema

Intervention:

- at least one systemic immunosuppressive or immunomodulatory therapy for eczema, or a combination of treatments from the following: systemic corticosteroids, cyclosporin A (ciclosporin), methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, interferon gamma, intravenous immunoglobulin (IVIG), psoralen-ultraviolet A (PUVA), apremilast,

dupilumab, mepolizumab, omalizumab, and others, including new immunosuppressive or immunomodulatory agents

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Proportions of participants who achieved EASI75 (achieved 75% improvement in EASI score) at short-term (N 16 weeks) and long-term (> 16 weeks) durations, Proportions of participants who achieved POEM50 (achieved 50% improvement in POEM score) at short-term and long-term durations, Proportions of participants who achieved an Investigators' Global Assessment or Physicians' Global Assessment value of 0 or 1 (clear or almost clear) (IGA 0/1) at short-term and long-term durations

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Skin Information Specialist searched the following databases up to 25 August 2019, using the following strategies based on the draP strategy for MEDLINE in our published protocol (Sawangjit 2018): Cochrane Skin Group Specialised Register; Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2019, Issue 8); MEDLINE via Ovid (from 1946); Embase via Ovid (from 1974); GREAT database.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool / GRADE

Ergebnisse

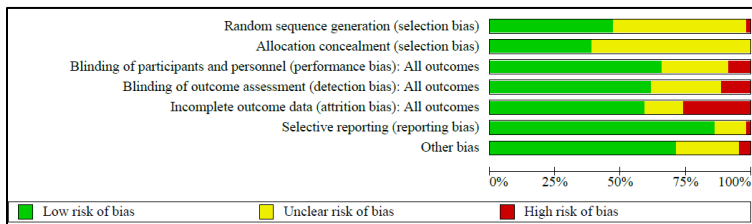
Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=74 RCTs (N=8177)

Charakteristika der Population:

- Most of the included trials were placebo controlled (65%), 34% were head-to-head studies (15% assessed the effects of different doses of the same drug), and 1% were multi-armed studies with both an active comparator and a placebo.
- All trials included participants with moderate to severe eczema, but 62% of studies did not separate data by severity; 38% of studies assessed only severe eczema. The total duration of included trials ranged from 2 weeks to 60 months
- Seventy studies were available for quantitative synthesis; this review assessed 29 immunosuppressive agents from three classes of interventions. These included (1) conventional treatments, with ciclosporin assessed most commonly; (2) small molecule treatments, including phosphodiesterase (PDE)-4 inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, and Janus kinase (JAK) inhibitors; and (3) biological treatments, including anti-CD31 receptors, anti-interleukin (IL)-22, anti-IL-31, anti-IL-13, anti-IL-12/23p40, anti-OX40, anti-TSLP, anti-CRTH2, and antiimmunoglobulin E (IgE) monoclonal antibodies, but most commonly dupilumab.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Direct evidence

Proportion of participants who achieved EASI75 with any systemic intervention compared with placebo in the long term (< 16 weeks)

Total studies: 14 RCTs Total participants: 3851	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without intervention	With intervention	Difference		
Dupilumab (8 RCTs; 1978 participants) Network estimate	RR 3.04 (2.51 to 3.69)	184 per 1000	560 per 1000	376 fewer per 1000 (278 fewer to 496 fewer)	High	92.7
Tralokinumab (1 RCT; 153 participants) Network estimate	RR 2.54 (1.21 to 5.34)	184 per 1000	468 per 1000	284 fewer per 1000 (39 fewer to 800 fewer)	Low confidence in estimate due to major concern of within-study bias	78.2
Tezepilumab (1 RCT; 153 participants) Network estimate	RR 1.70 (0.85 to 3.40)	184 per 1000	313 per 1000	129 fewer per 1000 (442 fewer to 28 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	57.3
GBR830 (1 RCT; 55 participants) Network estimate	RR 1.91 (0.46 to 8.02)	184 per 1000	352 per 1000	168 fewer per 1000 (1293 fewer to 99 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	48.6
Lebrikizumab (1 RCT; 46 participants) Network estimate	RR 1.40 (0.83 to 2.36)	184 per 1000	258 per 1000	74 fewer per 1000 (251 fewer to 31 more)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	45
ASN002 (1 RCT; 27 participants) Network estimate	RR 1.50 (0.38 to 5.92)	184 per 1000	276 per 1000	92 fewer per 1000 (907 fewer to 114 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	37.5
Ustekinumab (1 RCT; 52 participants) Network estimate	RR 0.91 (0.28 to 2.97)	184 per 1000	168 per 1000	17 more per 1000 (363 fewer to 133 more)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	19.6
Placebo	Reference comparator	Reference comparator	Not estimable	Not estimable	Reference comparator	21

Proportion of participants who achieved EASI75 with any systemic intervention compared with placebo in the long term (> 16 weeks)

Total studies: 3 RCTs Total participants: 1241	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without intervention	With intervention	Difference		
Dupilumab (2 RCTs; 764 participants) Pair-wise estimate	RR 2.59 (1.87 to 3.60)	200 per 1000	518 per 1000	318 fewer per 1000 (174 fewer to 520 fewer)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of heterogeneity	N/A
Ustekinumab (1 RCT; 52 participants) Pair-wise estimate	RR 1.17 (0.4 to 3.45)	200 per 1000	234 per 1000	34 fewer per 1000 (490 fewer to 120 more)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	N/A
Placebo	Reference comparator	Reference comparator	Not estimable	Not estimable	Reference comparator	N/A

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores with any systemic intervention compared with placebo in the short term (< 16 weeks)

Total studies: 6 RCTs Total participants: 2680	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without interven- tion	With interven- tion	Difference		
Dupilumab (5 RCTs; 1997 partici- pants)	-	Mean of improving score was 5.18	Mean of improving score was 12.48 (11.79 to 13.18)	Mean difference in improving PO- EM score was 7.3 higher (6.61 high- er to 8.00 higher)	High	N/A
Placebo	Reference compar- ator	Not estimable	Not estimable	Not estimable	Reference compar- ator	N/A

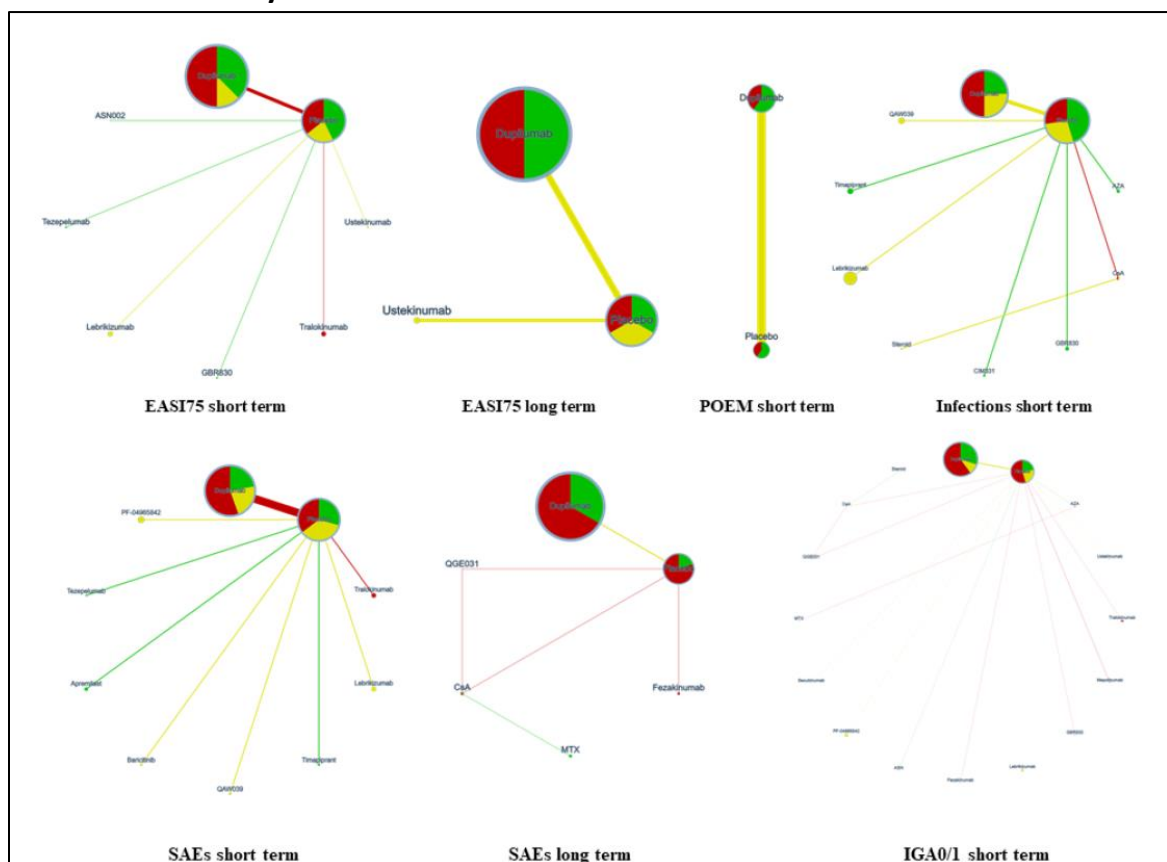
Serious adverse events (SAEs) with any systemic intervention compared with placebo in the short term (< 16 weeks)

Total studies: 17 RCTs Total participants: 3972	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without interven- tion	With interven- tion	Difference		
QAW039 (1 RCT; 76 partici- pants)	RR 0.09 (0.01 to 0.76) Network estimate	54 per 1000	5 per 1000	49 more per 1000 (13 more to 53 more)	Moderate confidence in estimate due to some con- cern of within-study bias	94.2
Dupilumab (9 RCTs; 1663 partici- pants)	RR 0.37 (0.23 to 0.59) Network estimate	54 per 1000	20 per 1000	34 more per 1000 (22 more to 44 more)	Low confidence in estimate due to major concern of within-study bias	75.5
Timapirant (1 RCT; 70 partici- pants)	RR 0.34 (0.07 to 1.62) Network estimate	54 per 1000	18 per 1000	36 more per 1000 (33 fewer to 50 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	74
Tezepelumab (1 RCT; 56 partici- pants)	RR 0.65 (0.11 to 3.77) Network estimate	54 per 1000	35 per 1000	19 more per 1000 (149 fewer to 48 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	54.9
Lebrikizumab (1 RCT; 156 partici- pants)	RR 0.85 (0.17 to 4.25) Network estimate	54 per 1000	46 per 1000	8 more per 1000 (175 fewer to 45 more)	Very low confidence in estimate due to some con- cern of within-study bias and major con- cern of imprecision	47.7
PF-04965842 (1 RCT; 211 partici- pants)	RR 0.93 (0.20 to 4.35) Network estimate	54 per 1000	50 per 1000	4 more per 1000 (181 fewer to 43 more)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	45.5
Tralokinumab (1 RCT; 153 partici- pants)	RR 1.67 (0.20 to 13.93) Network estimate	54 per 1000	90 per 1000	36 fewer per 1000 (697 fewer to 43 more)	Very low confidence in estimate due to major concern of within-study bias and imprec- ision	31.1
Apremilast (1 RCT; 121 partici- pants)	RR 3.73 (0.20 to 71.1) Network estimate	54 per 1000	201 per 1000	147 fewer per 1000 (3,780 fewer to 43 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	20
Baricitinib (1 RCT; 75 partici- pants)	RR 4.61 (0.24 to 87.25) Network estimate	54 per 1000	249 per 1000	195 fewer per 1000 (4650 fewer to 41 more)	Very low confidence in estimate due to some con- cern of within-study bias and major con- cern of imprecision	16.5
Placebo	Reference compar- ator	Reference compar- ator	Not estimable	Not estimable	Reference comparator	40.5

Serious adverse events (SAEs) with any systemic intervention compared with placebo in the long term (> 16 weeks)

Total studies: 6 RCTs Total participants: 1720	Relative effect (95% CI) Network estimate	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without intervention	With intervention	Difference		
Dupilumab (3 RCT; 1082 participants)	RR 0.68 (0.38 to 1.21)	10 per 1000	7 per 1000	3 more per 1000 (2 fewer to 6 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	78.7
Methotrexate (1 RCT; 50 participants)	RR 1.15 (0.01 to 151.54)	10 per 1000	12 per 1000	2 fewer per 1000 (1,539 fewer to 10 more)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	58.5
Fezakinumab (1 RCT; 40 participants)	RR 2.56 (0.13 to 50.95)	10 per 1000	26 per 1000	16 fewer per 1000 (511 fewer to 9 more)	Very low confidence in estimate due to major concern of within-study bias and imprecision	38.8
QGE031 (1 RCT; 10 participants)	RR 3.00 (0.14 to 65.90)	10 per 1000	31 per 1000	20 fewer per 1000 (664 fewer to 9 more)	Very low confidence in estimate due to major concern of within-study bias and imprecision	35.3
Cyclosporin A (2 RCT; 49 participants)	RR 3.67 (0.09 to 149.20)	10 per 1000	38 per 1000	27 fewer per 1000 (1515 fewer to 9 more)	Very low confidence in estimate due to major concern of within-study bias and imprecision	31.3
Placebo	Reference comparator	Reference comparator	Not estimable	Not estimable	Reference comparator	57.5

Network meta-analysis



- In terms of **achieving EASI75**, dupilumab and tralokinumab were superior to placebo (RR 3.04, 95% CI, 2.51 to 3.69; RR 2.54, 95% CI 1.21 to 5.34, respectively). These results supported the finding from direct evidence. Dupilumab was probably associated with a higher likelihood of achieving EASI75 compared to lebrikizumab (RR 2.18, 95% CI 1.25 to 3.81) and ustekinumab (RR 3.35, 95% CI 1.01 to 11.10). When only trials with low risk of bias were included, only dupilumab was still more effective than placebo (RR 2.53, 95% CI, 2.04 to 3.15) for this outcome.

Short term EASI75							
ASN002	a. Main analysis: inconsistency test, p-value=0.8739						
0.49 (0.12,1.97)	Dupilumab						
0.78 (0.11,5.71)	1.59 (0.37,6.75)	GBR830					
1.07 (0.25,4.67)	2.18 (1.25,3.81)	1.37 (0.30,6.30)	Lebrikizumab				
0.88 (0.19,4.12)	1.79 (0.87,3.68)	1.13 (0.23,5.54)	0.82 (0.34,1.96)	Tezepelumab			
0.59 (0.12,2.81)	1.20 (0.56,2.58)	0.75 (0.15,3.78)	0.55 (0.22,1.36)	0.67 (0.24,1.84)	Tralokinumab		
1.65 (0.27,10.12)	3.35 (1.01,11.10)	2.11 (0.33,13.51)	1.54 (0.42,5.61)	1.87 (0.47,7.36)	2.80 (0.69,11.31)	Ustekinumab	
1.50 (0.38,5.92)	3.04 (2.51,3.69)	1.91 (0.46,8.02)	1.40 (0.83,2.36)	1.70 (0.85,3.40)	2.54 (1.21,5.34)	0.91 (0.28,2.97)	Placebo

- Ranking analysis for **short-term EASI75** outcomes performed with SUCRA strongly suggest that dupilumab was the most effective treatment among all systemic treatments in the network (versus placebo: 3.04, 95% CI 2.51 to 3.69; SUCRA = 92.7; high-certainty evidence), followed by tralokinumab (versus placebo: RR 2.54, 95% CI 1.21 to 5.34; SUCRA = 72; low-certainty evidence) and tezepelumab (versus placebo: RR 2.54, 95% CI 1.21 to 5.34; SUCRA = 49.6; low-certainty evidence). We are uncertain of the effect of dupilumab on achieving EASI75 in the long term when compared against placebo, as the certainty of this evidence is very low.
- Dupilumab was the only agent evaluated for improvement in POEM during short-term follow-up.
- QAW039 and dupilumab appeared safer than placebo in terms of having a lower proportion of participants with **SAEs** at short-term follow-up. Among the active treatments, apremilast and baricitinib appeared to be associated with a higher rate of SAEs compared to QAW039 (RR 41.99, 95% CI 1.09 to 1610.39; RR 51.85, 95% CI 1.36 to 1978.53). There was no difference between other active treatments for this outcome.
- Evidence for effects of immunosuppressive agents on risk of any infection during short-term follow-up and SAEs during long-term follow-up compared with placebo was of low or very low certainty but did not indicate a difference.
- We did not identify differences in other adverse events (AEs), but dupilumab is associated with specific AEs, including eye inflammation and eosinophilia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

With a high degree of certainty, network meta-analysis (NMA) indicates that when compared to placebo, dupilumab is likely to be the more effective treatment for eczema and is ranked highest among the biological treatments in terms of achieving EASI75 and improving POEM scores during short-term follow-up (Summary of findings 1; Summary of findings 3). Dupilumab was the only immunosuppressive agent for which improvement in POEM in the short term was evaluated.

We are uncertain of the effect of dupilumab on achieving EASI75 in the long term when compared against placebo, as the certainty of this evidence is very low (Summary of findings 2). We are uncertain how conventional immunosuppressive treatments rank for our primary efficacy or safety outcomes compared with newer treatments such as the biological agent dupilumab due to lack of comparative data.

NMA suggests that tralokinumab may be more effective than placebo in achieving EASI75 in the short term (low-certainty evidence; Summary of findings 1). None of the included studies assessing tralokinumab measured POEM in the short term or EASI75 in the long term.

Based on our NMA, we are uncertain of the effect of ustekinumab on achieving EASI75 in the short or long term when compared with placebo (very low-certainty evidence; Summary of findings 1). None of the included studies assessing ustekinumab measured POEM.

Low- and very low-certainty evidence means we are uncertain how the other immunosuppressive agents in Summary of findings 1 and Summary of findings 2 influence the achievement of short-term EASI75 when compared with placebo. Dupilumab and ustekinumab were the only immunosuppressive agents for which achievement of long-term EASI75 was evaluated.

Compared to placebo, QAW039 and dupilumab may be safer based on association of these treatments with fewer SAEs during short term follow-up, with evidence judged to have a low to moderate degree of certainty. For the other immunosuppressive agents when compared to placebo, we found no difference in SAEs during short term follow-up, but this finding is based on low- to very low certainty evidence (Summary of findings 4).

Evidence of a very low to low degree of certainty indicates there was no difference in the rate of any infection with systemic immunosuppressive treatments compared to placebo during short-term follow-up (Summary of findings 6).

When safety outcomes during long-term follow-up were assessed, evidence (which was of very low to low certainty) indicates there was no statistical difference in the proportions of participants with SAE when any immunosuppressive agent was compared to placebo (Summary of findings 5).

We did not identify differences in other adverse events (AEs), but dupilumab is associated with specific AEs, including eye inflammation and eosinophilia.

3.2 Systematische Reviews

Drucker AM et al. 2022 [6,7].

Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Siehe auch folgende systematische Reviews zur Behandlung der atopischen Dermatitis:

- Wan H et al. 2022 [22]. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis
 - ⇒ In our network meta-analysis, however, we find that upadacitinib 30 mg was associated with increased IGA and EASI response compared with all other regimens, and upadacitinib 15 mg was also superior to other regimens except for abrocitinib 200 mg in terms of IGA and EASI response.
- Silverberg JI et al. 2021 [21]. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis
 - ⇒ In conclusion, results of this NMA highlight that efficacy outcomes of JAK1 inhibitors (abrocitinib and upadacitinib) were consistently higher than those of dupilumab and baricitinib in moderate-to-severe AD.
- Silverberg JI et al. 2022 [20]. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis
 - ⇒ The study found that upadacitinib 30 mg daily, upadacitinib 15 mg daily, and abrocitinib 200 mg daily may be the most efficacious targeted systemic therapies across 12–16 weeks of therapy.
- Pereyra-Rodriguez JJ et al. 2021 [16]. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis
 - ⇒ In summary, with the existing evidence, the new JAK inhibitors (Upadacitinib and Abrocitinib), at higher doses, are the most effective drugs for the short-term treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. However, these doses showed the highest risk for any adverse event. Furthermore, the concomitant use of TCS modifies the ranking and ORs.
- Lee KP et al. 2023 [11]. Oral Janus kinase inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis
 - ⇒ JAK inhibitors were found to be an effective treatment for AD. Upadacitinib, at 30 mg, was found to be the most efficacious oral JAK inhibitor for AD.

Fragestellung

To compare the effectiveness and safety of systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis in a systematic review and network meta-analysis.

Methodik

Population:

- children and adults with moderate-to severe AD

Intervention:

- systemic (ie, oral, intravenous, or subcutaneous) immunomodulatory therapies

Komparator:

- any comparator, including placebo

Endpunkte:

- primary outcomes are (1) change in score on a scale measuring investigator-reported clinical signs, such as the Eczema Area and Severity Index (EASI)⁹; (2) change in score on a scale measuring patient-reported overall symptoms, such as the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)¹⁰; (3) withdrawal from systemic treatment owing to adverse events; and (4) occurrence of serious adverse events.
- secondary outcomes are (1) change in score on a scale measuring skin-specific health-related quality of life, such as the Dermatology Life Quality Index (DLQI),¹¹ and (2)

change in score on a scale measuring itch severity.

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), the Latin American and Caribbean Health Science Information database (from 1982), and the Global Resource of Eczema Trials database. We searched all databases from inception until October 28, 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=39 RCTs (N=6360)

Charakteristika der Population:

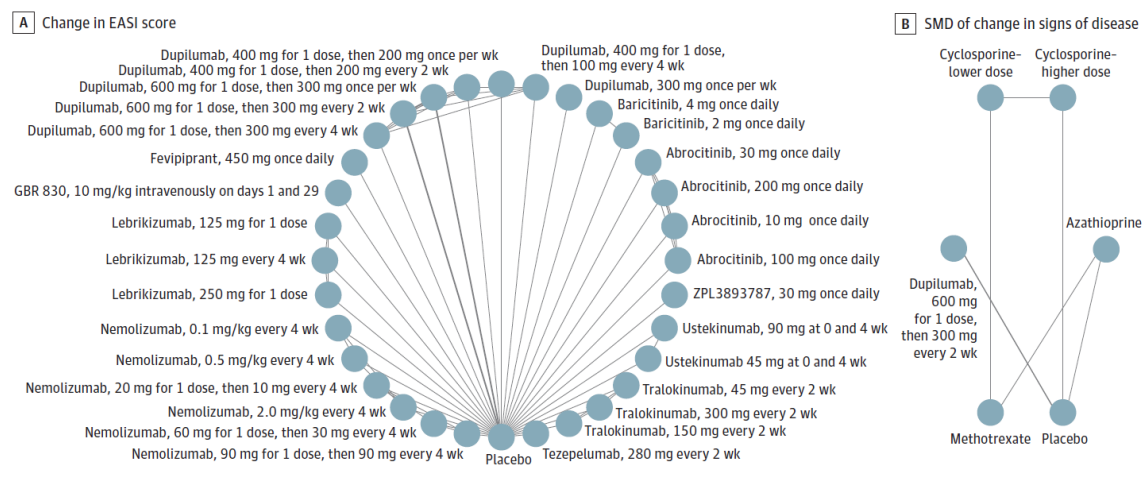
- included studies evaluated 20 different systemic immunomodulatory therapies and most comparisons were with placebo
- Mean sample size per group was 60 (range, 4-319), the mean proportion of females per trial group was 45%, and the mean or median age in trial groups ranged between 6 and 44 years. Most trials (n = 29) were sponsored by industry.
- Very few studies (n = 6) included outcomes beyond 16 weeks, and network meta-analyses were therefore limited to short-term outcomes

Qualität der Studien:

- Sixteen studies had at least 1 element at high risk of bias

Studienergebnisse:

Figure 2. Network Graphs of Studies Included in the Analysis of Atopic Dermatitis Treatment Between 8 and 16 Weeks



mean change in EASI score

- Dupilumab 300 mg every 2 weeks (the approved dosage for adults) was superior to placebo (mean difference, 11.3-point reduction; 95%CrI, 9.7-13.1[GRADE assessment: high certainty]). Several investigational medications demonstrated reduction in EASI score compared with placebo, including baricitinib, 2 mg daily (mean difference, 5.6- point reduction; 95%CrI, 0.4-10.9 [GRADE assessment: moderate certainty]) and 4 mg daily (mean difference, 5.2-point reduction; 95% CrI, 0.1-10.4 [GRADE assessment: moderate certainty]), and tralokinumab, 150 mg every 2 weeks (mean difference, 4.3-point reduction; 95% CrI, -0.2 to 8.9 [GRADE assessment: moderate certainty]) and 300mg every 2 weeks (mean difference, 4.9-point reduction; 95% CrI, 0.4-9.3 [GRADE assessment: moderate certainty]).
- Azathioprine, lower dose cyclosporine, higher-dose cyclosporine, methotrexate, and dupilumab had moderate or large benefits relative to placebo. Higher-dose cyclosporine (SMD,-1.1;95%CrI,-1.7 to-0.5 [low certainty]) and dupilumab (SMD, -0.9; 95% CrI, -1.0 to -0.8 [high certainty]) were similarly effective vs placebo in clearing clinical signs of AD and may be superior to methotrexate (SMD, -0.6; 95% CrI, -1.1 to 0.0 [low certainty]) and azathioprine (SMD, -0.4; 95% CrI, -0.8 to -0.1 [low certainty]). Higher-dose cyclosporine may be associated with improvement in clinical signs compared with azathioprine (SMD, -0.6; 95% CrI, -1.2 to 0.0 [low certainty]) and methotrexate (SMD, -0.5; 95%CrI, -1.1 to 0.0 [low certainty]), with similar improvement to dupilumab (SMD, -0.2; 95%CrI, -0.8 to 0.4 [low certainty]).

improvements in the POEM score

- Dupilumab,300mg every 2weeks (mean difference, -7.5; 95% CrI, -8.5 to -6.4 [high certainty]), and investigational drugs abrocitinib, 100mg daily (mean difference, -7.6; 95%CrI, -11.6 to -3.6 [low certainty]) and 200 mg daily (mean difference, -11.3; 95%CrI, -15.0 to -7.5 [low certainty]), and upadacitinib, 15mg daily (mean difference, -7.0; 95%CrI, -11.4 to -2.6 [low certainty]) and 30mg daily (mean difference, -10.7; 95% CrI, -15.1 to -6.3 [low certainty])were associated with clinically relevant improvements in the POEM score compared with placebo

DLQI score

- Dupilumab,300 mg every 2weeks (mean difference, -4.8; 95%CrI, -5.8 to -3.7 [high certainty]), and abrocitinib, 100mg daily (mean difference, -5.2; 95% CrI, -9.3 to -1.1 [low certainty]) and 200 mg daily (mean difference, -4.9; 95% CrI, -8.8 to -1.0 [low certainty]), were associated with clinically important differences in the DLQI score compared with placebo
- Azathioprine dosed according to thiopurine methyltransferase levels was associated with clinically meaningful improvement in the DLQI score compared with placebo, but this improvement was based on low certainty evidence owing to imprecision (mean difference, -3.4; 95% CrI, -7.1 to 0.2). Comparisons between cyclosporine, dupilumab, methotrexate, and azathioprine in improvement in quality of life on the SMD scale were imprecise

itch scales

- In the analysis of SMDs in change in itch scales, cyclosporine, 5 mg/kg daily (SMD, -0.8; 95% CrI, -1.7 to 0.1 [very low certainty]), and dupilumab,300mg every 2weeks (SMD, -0.8; 95% CrI, -1.0 to -0.7 [high certainty]), were associated with improvements in itch relative to placebo. Comparisons between cyclosporine, dupilumab, methotrexate, and azathioprine on the SMD scale for itch were imprecise

Safety

- Given low adverse event rates, robust, interpretable relative safety estimates, particularly among medications currently in use, are not possible. Many of the studies reported 0 events for 1 or more treatments, which generates results that cannot be estimated or results with high uncertainty, even in our analyses with more informative priors.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This network meta-analysis is based on 39 RCTs including 6360 patients taking 20 systemic AD medications. In analyses of outcomes in adult patients receiving between 8 and 16 weeks of treatment, dupilumab was efficacious based on high certainty evidence with regards to improving clinical signs, including clinically important differences in EASI scores. Dupilumab and the investigational Janus kinase inhibitors upadacitinib and abrocitinib provided clinically meaningful improvement in POEM scores and dupilumab and abrocitinib were associated with clinically meaningful improvements in the DLQI score compared with placebo.

Our analyses using the SMD scale permitted comparisons of dupilumab with older systemic AD medications, for which no head-to-head trials exist, to our knowledge. Dupilumab and higher-dose cyclosporine appear to have better effectiveness during the first 4 months of therapy in improving clinical signs, itch, and quality of life relative to methotrexate and azathioprine. These analyses are limited by pooling outcome measures such as peak itch and mean itch, which measure the same domain but in different ways, and their inclusion of trials only up to 16 weeks, which may favor medications with more rapid onset of action. Despite these concerns and low certainty according to GRADE, our stratification of the currently available treatments should be useful to stakeholders including patients, clinicians, guideline developers, and health technology assessors.

Conclusions

Cyclosporine and Dupilumab may have better short-term effectiveness than methotrexate and azathioprine for treatment of AD in adults. In the absence of well-powered head-to-head trials comparing all possible combinations of active treatments, our study provides the best available comparative effectiveness estimates to inform treatment decisions, guidelines, and health technology assessments. Ongoing and planned RCTs will give more precision to our effect estimates and provide estimates for children and longer-term outcomes.

Kommentare zum Review

Nicht alle untersuchten Arzneimittel sind in Deutschland zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen.

Siegels D et al., 2020 [19].

Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This systematic review analysed and critically appraised the current research evidence on systemic treatments in children, adolescents and adults with moderate-to-severe AD.

Methodik

Population:

- children ≤ 12 years, adolescents 13-17 years and/or adults ≥ 18 years with moderate-to-severe AD

Intervention:

- Trials that examined one of the following treatments for AD, or a combination thereof, were included: Adalimumab, Apremilast, Azathioprine (AZA), Baricitinib, Brodalumab, Ciclosporin A (CSA), Corticosteroids, Dupilumab, Etanercept, Infliximab, Interferon-gamma (IFN-γ), intravenous immunoglobulins (IVIg), Ixekizumab, Mepolizumab, Methotrexate (MTX), Mycophenolate mofetil/sodium, Omalizumab, Rituximab, Secukinumab, Tofacitinib, Upadacitinib, Ustekinumab

Komparator:

- any

Endpunkte:

TABLE 2 Outcomes

Primary outcomes		Secondary outcomes	
Efficacy	Safety	Efficacy	Safety
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Physician-assessed clinical signs score (eg mean change in Eczema Area and Severity Index (EASI), EASI75, mean change in SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), Six Area Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD)) ▪ Patient-reported symptoms score (eg mean change in Patient Oriented Eczema Measure (POEM)) ▪ Skin or AD-specific health-related quality of life (eg mean change in Dermatology Life Quality Index (DLQI)) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence rate of all adverse events (AE) ▪ Incidence rate of serious adverse events (SAE) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Investigator Global Assessment (IGA) ▪ Patient Global Assessment (PGA) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Total withdrawal rates ▪ Withdrawal due to AE ▪ Withdrawal due to treatment failure

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via OVID), EMBASE (via OVID), Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) and Global Resource of Eczema Trials (GREAT) up to February 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias 2.0 Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=50 RCTs (N=6681)

Charakteristika der Population:

- We identified trial evidence for 13 systemic treatments available and licensed in Europe: one trial (including 185 patients) evaluated apremilast, 83 three trials (totalling 140 patients) evaluated AZA, three trials (including 1 363 patients) evaluated baricitinib, 19 trials (totalling 820 patients) evaluated CSA, three trials (totalling 85 patients) evaluated corticosteroids, 11 trials (totalling 3529 patients) evaluated dupilumab, two trials (totalling 134 patients) evaluated IFN-γ, three trials (totalling 64 patients) evaluated IVIg, one trial (including 43 patients) evaluated mepolizumab, three trials (totalling 179 patients) evaluated MTX, three trials (totalling 91 patients) evaluated omalizumab, one trial (totalling 167 patients) evaluated upadacitinib and two trials (totalling 112 patients) evaluated ustekinumab.

- Of the 50 RCTs included, 20 (40%) were placebo-controlled trials, 9 (18%) were trials with active comparator, 13 (26%) were placebo-controlled trials including different treatment doses, two (4%) compared different dosing regimens, one (2%) compared different treatment formulations, two (4%) compared different treatment durations and three (6%) compared different concomitant treatments.
- According to our age definitions, the included patients were clearly consistent with our definition of children (<12 years) in one (2%) RCT, 30 (60%) trials were conducted in adults (≥ 18 years), one (2%) trial was conducted in adolescents (≥12 and < 18 years), and 18 (36%) trials were not clearly consistent with our age definition of children, adolescents and/or adults. In one RCT, “children” with no age definition were reported.

TABLE 3 Qualitative efficacy overview of included RCTs

Treatment	Total n	Number of RCTs	Effectiveness reported scores	Reference, year	Treatment duration ^a	Age ^b
Apremilast	185	1	Apremilast superior to placebo for: EASI, DLQI ⁸³	Simpson et al, 2018 ⁸³	Short-term (12 weeks)	Adults
Azathioprine (AZA)	140	2	AZA superior to placebo for: SASSAD: Meta-Analysis favours AZA ^{20,28}	Berth-Jones et al, 2002 ²⁰	Short-term (12 weeks)	Mixed (≥16 years)
			VAS pruritus and VAS sleep disturbance ^{20,28}	Meggitt et al, 2006 ²⁸	Short-term (12 weeks)	Mixed (≥16 years)
			DLQI ²⁸			
AZA equally effective as MTX for: EASI, SCORAD, Skindex-17 and POEM ^{33,74}			Schram et al, 2011 ³³	Short-term (12 weeks)	Adults	
			Gerbens et al, 2018 ⁷⁴	Long-term (5 years)	Adults	
Baricitinib	1363	3	Baricitinib superior to placebo for: EASI75/EASI90: Meta-Analyses favour baricitinib ^{76,84}	Guttmann-Yassky et al, 2018 ⁷⁶	Short-term (16 weeks)	Adults
			EASI, SCORAD, DLQI, POEM and NRS pruritus ^{76,84}	Simpson et al, 2020 ⁸⁴	Short-term (16 weeks)	Adults
			CSA superior to placebo for: nonvalidated scores: Meta-Analysis favours CSA ^{24,26,53}	Wahlgren et al, 1990 ⁵⁷	Short-term (10 days)	Adults
Ciclosporin A (CSA)	820	19	nonvalidated severity scores and VAS pruritus ^{34,36,53,57}	Sowden et al, 1991 ³⁴	Short-term (8 weeks)	Mixed (≥17 years)
			VAS sleeplessness ^{34,53}	Salek et al, 1993 ³¹	Short-term (8 weeks)	Mixed (≥17 years)
			EDI and UKSIP ³¹	Munro et al, 1994 ⁵³	Short-term (8 weeks)	Adults
			CSA equally effective as MTX for: SCORAD ^{22,75}	van Joost et al, 1994 ³⁶	Short-term (6 weeks)	Mixed (≥17 years)
			EASI and DLQI ⁷⁵	El-Khalawany et al, 2013 ²²	Short-term (12 weeks)	Mixed (8-14 years)
			CSA superior to UVAB phototherapy after 8 weeks (for SCORAD) and equally effective after 52 weeks (for SCORAD and EDI) ²³	Goujon et al, 2017 ⁷⁵	Short- and long-term (12 and 24 weeks)	Adults
			CSA superior to UVAB phototherapy after 8 weeks (for SCORAD) and equally effective after 52 weeks (for SCORAD and EDI) ²³	Granlund et al, 2001 ²³	Short- and long-term (8 and 52 weeks)	Adults
			CSA equally effective as tacrolimus ointment for: SCORAD, nonvalidated pruritus score and nonvalidated sleep score ⁵⁴	Pacor et al, 2004 ⁵⁴	Short-term (6 weeks)	Mixed (≥13 years)
			CSA superior to IVIG for: SCORAD ⁴⁶	Bemania et al, 2005 ⁴⁶	Short-term (12 weeks)	Not reported (only “children” reported)
			CSA superior to prednisolone for: SCORAD ⁵²	Schmitt et al, 2010 ⁵²	Short-term (12 weeks)	Adults
			CSA superior to ECP for: SCORAD and VAS pruritus ⁸¹	Koppelhus et al, 2014 ⁸¹	Short-term (16 weeks)	Adults
			CSA not superior to EC-MPS (for SCORAD; all patients had 6 pretreatment with CSA) ²⁴	Haeck et al, 2011 ²⁴	Short- and long-term (12 and 30 weeks)	Adults

			CSA compared different treatment dose regimen: nonvalidated disease severity scores equally effective ^{21,58} DLQI, VAS pruritus and VAS sleeplessness equally effective ²¹	Zonneveld et al, 1999 ⁷⁹ Czech et al, 2000 ²¹	Long-term (52 weeks) Short-term (8 weeks)	Adults Adults
			CSA compared different treatment formulations: nonvalidated disease severity scores, pruritus and sleeplessness equally effective ³⁷	Zurbriggen et al, 1999 ³⁷	Short-term (8 weeks)	Adults
			CSA compared different treatment durations: SASSAD, VAS pruritus and Quality of life equally effective ²⁵	Harper et al, 2000 ²⁵	Short- and long-term (12 and 52 weeks)	Mixed (3-16 years)
			CSA compared with different concomitant treatments: SCORAD equally effective with concomitant glucosamine ⁸² SCORAD superior with concomitant glucosamine ⁷⁹ EASI equally effective with "topical agents" ⁸⁰	Kwon et al, 2013 ⁸² Jin et al, 2015 ⁷⁹ Kim et al, 2016 ⁸⁰	Short-term (2 weeks) Short-term (8 weeks) Long-term (24 weeks)	Mixed (≥12 years) Mixed (≥7 years) Mixed (any age allowed)
Corticosteroids	85	3	Corticosteroids superior to placebo for: nonvalidated disease severity and symptom scores ^{27,45} Corticosteroids not superior to prednisolone for: SCORAD ²²	Heddele et al, 1984 ²⁶ La Rosa et al, 1995 ⁴⁵ Schmitt et al, 2010 ³²	Short-term (12 weeks) Short-term (2 weeks) Short-term (6 weeks)	Mixed (3-14 years) Children Adults
Dupilumab	3529	11	Dupilumab superior to placebo for: EASI/75/EASI/SCORAD/NRS pruritus/GISS/POEM/DLQI: Meta-Analyses favour dupilumab ^{19,35,47,56,73,85} EASI ^{19,35,47,56,71,73,78,85,86,88} SCORAD ^{35,47,56,73,78,85} POEM ^{35,47,56,71,73,78,85} NRS pruritus ^{19,35,47,56,71,73,78,85} DLQI ^{35,47,56,73} cDLQI ⁸⁵ QoLIAD ⁸⁷ IGA ⁴⁹ GISS ^{47,56,73,78}	Beck et al, 2014 ¹⁹ Thaci et al, 2016 ³⁵ Simpson et al, 2016 ⁵⁶ Simpson et al, 2016 ⁸⁶ Blauvelt et al, 2017 ⁴⁷ Bruin-Weller et al, 2017 ⁷³ Blauvelt et al, 2018 ⁷¹ Tsiannikas et al, 2018 ⁸⁷ Guttmann-Yassky et al, 2019 ⁷⁸ Simpson et al, 2020 ⁸⁵ Worm et al, 2019 ⁸⁸	Short-term (4 and 12 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks) Short- and long-term (16 and 52 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (12 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (36 weeks) Long-term (36 weeks)	Adults Adults Adults Adults Adults Adults Adults Adults Adolescents Adults
Interferon-gamma (IFN-γ)	134	2	IFN-γ superior to placebo for: nonvalidated clinical severity scores ^{50,90}	Hanifin et al, 1993 ⁴⁸ Jang et al, 2000 ⁵⁰	Short-term (12 weeks) Short-term (12 weeks)	Mixed (≥2 years) Mixed (≥15 years)
Intravenous immunoglobulins (IVIg)	64	3	IVIg superior to placebo for: SCORAD ²¹ IVIg not superior to CSA for: SCORAD ⁴⁵ IVIg compared different treatment durations: no effectiveness for both treatment durations for SCORAD ³⁰	Jee et al, 2011 ⁵¹ Bemianian et al, 2005 ⁴⁶ Paul et al, 2002 ³⁰	Short-term (12 weeks) Short-term (12 weeks) Short-term (60 days)	Mixed (children ≥ 2 years reported) Not reported (only "children" reported) Adults
Mepolizumab	43	1	Mepolizumab not superior to placebo for: SCORAD and VAS pruritus ²⁹	Oldoff et al, 2005 ²⁹	Short-term (2 weeks)	Adults
Methotrexate (MTX)	179	3	MTX equally effective as AZA for: EASI, SCORAD, Skindex-17, POEM, IGA and PGA ^{33,74} MTX equally effective as CSA for: SCORAD ^{22,75} EASI and DLQI ⁷⁵	Schram et al, 2011 ³³ Gerbens et al, 2018 ⁷⁴ El-Khalawany et al, 2013 ²² Goujon et al, 2017 ⁷⁵	Short-term (12 weeks) Long-term (5 years) Short-term (12 weeks) Short- and long-term (12 and 24 weeks)	Adults Adults Mixed (8-14 years) Adults
Omalizumab	91	3	Omalizumab superior to placebo for: SCORAD, EASI and (c)DLQI ⁷² Omalizumab not superior to placebo for: SCORAD ⁴⁹ EASI and IGA ²⁷	Chan et al, 2020 ⁷² Iyengar et al, 2013 ⁴⁹ Heil et al, 2010 ²⁷	Long-term (24 weeks) Long-term (24 weeks) Short-term (16 weeks)	Mixed (4-19 years) Mixed (4-22 years) Mixed (≥12 years)
Upadacitinib	167	1	Upadacitinib superior to placebo for: EASI, SCORAD and NRS pruritus ⁷⁷	Guttmann-Yassky et al, 2019 ⁷⁷	Short-term (16 weeks)	Adults
Ustekinumab	112	2	Ustekinumab not superior to placebo for: SCORAD ⁵² EASI ⁵⁵ DLQI ^{52,55} ADIS ⁵⁵	Khattari et al, 2017 ⁵² Saeki et al, 2017 ⁵⁵	Short-term (16 weeks) Short- and long-term (12 and 24 weeks)	Adults Adults

Abbreviations: (c)DLQI, (Children's) Dermatology Life Quality Index; ADIS, Atopic Dermatitis Itch Scale; AZA, azathioprine; CSA, ciclosporin A; EASI, Eczema Area and Severity Index; EC-MPS, entericcoated mycophenolate sodium; ECP, extracorporeal photopheresis; EDI, Eczema Disability Index; GISS, Global Individual Sign Score; IFN-γ, interferon-gamma; IGA, Investigator Global Assessment; IVIG, intravenous immunoglobulins; MTX, methotrexate; PGA, Patient Global Assessment; POEM, Patient Oriented Eczema Measure; QoLIAD, Quality of Life Index for Atopic Dermatitis; RCT, randomized controlled trial; SASSAD, Six Area Six Sign Atopic Dermatitis; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; UKSIP, United Kingdom Sickness Impact Profile; UVAB, ultraviolet A/B rays; VAS, visual analogue scale.

^a According to the methods section, short-term is defined as ≤ 16 weeks and long-term as > 16 weeks.

^b Age categorized as children (age < 12 years), adolescents (age 13-17 years), adults (≥18 years), mixed ages and not reported.

TABLE 4 Qualitative safety overview of included RCTs

Treatment	Total n	Number of RCTs	Reported safety	Reference, year	Safety assessment timepoint ^a	Age ^b
Apremilast	185	1	Cumulative incidence rate of AEs: 70% for apremilast 40mg twice daily, 62% for apremilast 20mg twice daily, 47% for placebo ⁵³ Cumulative incidence rate of SAEs: 5% for apremilast 40mg twice daily, 2% for apremilast 20mg twice daily, 0% for placebo ⁵³ Most common AEs for apremilast: diarrhoea, nausea, headache, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, abdominal discomfort, dyspepsia ⁵³ Most common SAEs for apremilast: cellulitis led to discontinuation of 40mg group (41) ⁵³	Simpson et al, 2018 ⁵³	Long-term (24 weeks)	Adults
Azathioprine (AZA)	140	3	Cumulative incidence rate of AEs: 50%-100% for AZA, 11%-100% for comparator ^{20,28,33} Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-10% for AZA, 0% for comparator ^{28,33} Most common AEs for AZA: myelosuppression, hepatotoxicity, diarrhoea, infections/infestations, gastrointestinal adverse events/nausea/abdominal pain/diarrhoea, headache ^{20,28,33,74} Most common SAEs for AZA: AZA hypersensitivity, abnormal transaminases, severe nausea ^{20,28,33,74}	Berth-Jones et al, 2002 ²⁰ Meggit et al, 2006 ²⁸ Schram et al, 2011 ³³ Gerbens et al, 2018 ⁷⁴	Long-term (24 weeks) Short-term (12 weeks) Long-term (24 weeks) Long-term (5 years)	Mixed (≥16 years) Mixed (≥16 years) Adults Adults
Baricitinib	1363	3	Cumulative incidence rate of AEs: 54%-71% for baricitinib 4 mg/day, 46%-58% for baricitinib 2 mg/day, 49%-56% for placebo ^{76,84} Cumulative incidence rate of SAEs: 1%-3% for baricitinib 4 mg/day, 0%-2% for baricitinib 2 mg/day, 0%-4% for placebo ^{76,84} Most common AEs for baricitinib: acne, nasopharyngitis, upper respiratory tract inflammation, elevated blood creatine phosphokinase levels and headache ^{76,84} Most common SAEs for baricitinib: benign polyp ^{76,84}	Guttmann-Yassky et al, 2018 ⁷⁶ Simpson et al, 2020 ⁸⁴	Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks)	Adults Adults
Ciclosporin A (CSA)	820	19	Cumulative incidence rate of AEs: range between 0%-100% for CSA and comparison groups ^{21,23,25,31,34,36,46,54,57,58,75,79-82} Cumulative incidence rate of SAEs: range between 0%-13% for CSA and comparison groups ^{21,23,24,31,32,34,36,46,54,57,58,75,79-82} Most common AEs for CSA: hypertension, nephrotoxicity, gastrointestinal symptoms, headache, hypertrichosis, upper respiratory tract infection, infections, fatigue, paraesthesia ^{21,23-25,31,32,34,36,46,54,57,58,75,79-82} Most common SAEs for CSA: severe headache, paraesthesia, abdominal pain, hypertension, nausea, upper respiratory tract infection ^{21,23-25,31,32,34,36,46,54,57,58,75,79-82}	Wahlgren et al, 1990 ⁵⁷ Sowden et al, 1991 ²⁴ Salek et al, 1993 ²¹ Munro et al, 1994 ⁵³ van Joost et al, 1994 ²⁶ El-Khalawany et al, 2013 ²² Goujon et al, 2017 ⁷⁵ Granlund et al, 2001 ²³ Pacor et al, 2004 ⁵⁴ Bemanian et al, 2005 ⁴⁶ Schmitt et al, 2010 ²² Koppelhus et al, 2014 ⁸¹ Haeck et al, 2011 ²⁴ Zonneveld et al, 1999 ⁵⁸ Czech et al, 2000 ²¹ Zurbriggen et al, 1999 ³⁷ Harper et al, 2000 ²⁵ Kwon et al, 2013 ⁸² Jin et al, 2015 ⁷⁹ Kim et al, 2016 ⁸⁰	Short-term (6 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks) Short-term (6 weeks) Short-term (12 weeks) Long-term (24 weeks) Long-term (52 weeks) Short-term (6 weeks) Short-term (12 weeks) Long-term (18 weeks) Short-term (16 weeks) Long-term (30 weeks) Long-term (52 weeks) Short-term (12 weeks) Short-term (16 weeks) Long-term (52 weeks) Long-term (26 weeks) Short-term (8 weeks) Long-term (36 weeks)	Adults Mixed (≥17 years) Mixed (≥17 years) Adults Mixed (≥17 years) Mixed (8-14 years) Adults Adults Mixed (≥13 years) Not reported (only "children" reported) Adults Adults Adults Adults Adults Mixed (3-16 years) Mixed (≥12 years) Mixed (≥7 years) Mixed (any age allowed)
Corticosteroids	85	3	Cumulative incidence rate of AEs: no AEs reported for corticosteroids and comparison groups ^{26,32,45} Cumulative incidence rate of SAEs: SAEs occurred in one trial (10% for prednisolone, 0% for comparator CSA) ³² Most common AEs for corticosteroids: not AEs reported ^{26,32,45} Most common SAEs for corticosteroids: SAEs occurred in one trial (exacerbation of AD with hospitalization) ³²	Heddle et al, 1984 ²⁶ La Rosa et al, 1995 ⁴⁵ Schmitt et al, 2010 ³²	Short-term (12 weeks) Short-term (5 weeks) Long-term (18 weeks)	Mixed (3-14 years) Children Adults

Dupilumab	3529	11	Cumulative incidence rate of AEs: 56%-92% for dupilumab, 62%-88% for placebo ^{19,35,47,56,71,73,78,85} Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-8% for dupilumab, 0%-13% for placebo ^{19,35,47,56,71,73,78,85} Most common AEs for dupilumab: conjunctivitis, (peri-)ocular clinical signs, nasopharyngitis, herpes virus infection, upper respiratory tract infection ^{19,35,47,56,71,73,78,85} Most common SAEs for dupilumab: respiratory disorder, Severe conjunctivitis ^{19,35,47,56,71,73,78,85}	Beck et al, 2014 ¹⁹ Thaci et al, 2016 ³⁵ Simpson et al, 2016 ⁵⁶ Simpson et al, 2016 ⁸⁶ Blauvelt et al, 2017 ⁴⁷ Bruin-Weller et al, 2017 ⁷³ Blauvelt et al, 2018 ⁷¹ Tsianikas et al, 2018 ⁸⁷ Guttmann-Yassky et al, 2019 ⁷⁸ Simpson et al, 2020 ⁸⁵ Worm et al, 2019 ⁸⁸	Short-term (4 and 12 weeks) Long-term (32 weeks) Short-term (16 weeks) Long-term (52 weeks) Short-term (16 weeks) Long-term (32 weeks) - Long-term (32 weeks) Short-term (16 weeks) Long-term (36 weeks)	Adults Adults Adults Adults Adults Adults Adults Adults Adolescents Adults
Interferon-gamma (IFN-γ)	134	2	Cumulative incidence rate of AEs: not reported ^{48,50} Cumulative incidence rate of SAEs: not reported ^{48,50} Most common AEs for IFN-γ: headache, myalgia, chill, constitutional symptoms, disease flare, granulocytopenia, fever, LDH elevation ^{48,50} Most common SAEs for IFN-γ: disease flare, hepatic transaminase elevation ^{48,50}	Hanifin et al, 1993 ⁴⁸ Jang et al, 2000 ⁵⁰	Short-term (12 weeks) Short-term (12 weeks)	Mixed (≥2 years) Mixed (≥15 years)
Intravenous immunoglobulins (IVIg)	64	3	Cumulative incidence rate of AEs: 17 and 33% for IVIG, 0 and 25% for comparators ^{46,51} Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for IVIG, 0% for comparator ^{30,46} Most common AEs for IVIG: fever, chill, headache, nausea, vomiting ^{30,46,51} Most common SAEs for IVIG: severe headache, nausea, vomiting ^{30,46,51}	Jee et al, 2011 ⁵¹ Bemania et al, 2005 ⁴⁶ Paul et al, 2002 ³⁰	Long-term (36 weeks) Short-term (12 weeks) Short-term (90 days)	Mixed (children ≥ 2 years reported) Not reported (only "children" reported) Adults
Mepolizumab	43	1	Cumulative incidence rate of AEs: not reported ²⁹ Cumulative incidence rate of SAEs: not reported ²⁹ Most common AEs for Mepolizumab: "mild side effects" ²⁹ Most common SAEs for Mepolizumab: no SAEs reported ²⁹	Oldoff et al, 2005 ²⁹	Short-term (4 weeks)	Adults
Methotrexate (MTX)	179	3	Cumulative incidence rate of AEs: 82 and 100% for MTX, 79 and 100% for comparators ^{33,75} Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for MTX, 0%-2% for comparators ^{33,75} Most common AEs for MTX: elevation of liver enzymes, gastrointestinal issues, infections, neuromuscular disorders, lymphocytopenia ^{33,75} Most common SAEs for MTX: no SAEs reported ^{22,33,74,75}	Schram et al, 2011 ³³ Gerbens et al, 2018 ⁷⁴ El-Khalawany et al, 2013 ²² Goujon et al, 2017 ⁷⁵	Long-term (24 weeks) Long-term (5 years) Short-term (12 weeks) Long-term (24 weeks)	Adults Adults Mixed (8-14 years) Adults
Omalizumab	91	3	Cumulative incidence rate of AEs: 77%-94% for omalizumab, 57%-100% for placebo ^{27,72} Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-19% for omalizumab, 0%-19% for placebo ^{27,49,72} Most common AEs for omalizumab: vertigo, headache, nausea, abdominal pain, allergic reactions, aggravated eczema ^{27,49,72} Most common SAEs for omalizumab: anaphylaxis (one patient with history of idiopathic anaphylaxis) ⁷²	Chan et al, 2020 ⁷² Iyengar et al, 2013 ⁴⁹ Heil et al, 2010 ²⁷	Long-term (24 weeks) Long-term (24 weeks) Short-term (16 weeks)	Mixed (4-19 years) Mixed (4-22 years) Mixed (≥12 years)
Upadacitinib	167	1	Cumulative incidence rate of AEs: 74%-79% for upadacitinib, 61% for placebo ⁷⁷ Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-5% for upadacitinib, 2% for placebo ⁷⁷ Most common AEs for upadacitinib: upper respiratory tract infection, acne, AD worsening ⁷⁷ Most common SAEs for upadacitinib: atrial fibrillation (multimorbid patient), pericoronitis (patient with history of tooth infections), exacerbation of AD in context with contact dermatitis (one patient), appendicitis (one patient) ⁷⁷	Guttmann-Yassky et al, 2019 ⁷⁷	Short-term (16 weeks)	Adults
Ustekinumab	112	2	Cumulative incidence rate of AEs: 12%-75% for ustekinumab, 30%-74% for placebo ^{52,55} Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for ustekinumab, 0% for placebo ^{52,55} Most common AEs for ustekinumab: nasopharyngitis, contact dermatitis, worsening of skin infection (eczema herpeticum) ^{52,55} Most common SAEs for ustekinumab: no SAEs occurred ^{52,55}	Khatti et al, 2017 ⁵² Saeki et al, 2017 ⁵⁵	Long-term (24 weeks) Long-term (24 weeks)	Adults Adults

Abbreviations: AE, adverse event(s); AZA, azathioprine; CSA, ciclosporin A; IFN-γ, interferon-gamma; MTX, methotrexate; RCT, randomized controlled trial; SAE, severe adverse event(s).

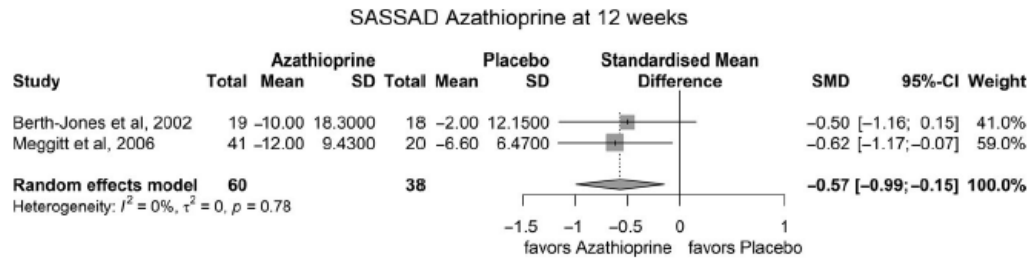
^a According to the methods section, short-term is defined as ≤ 16 weeks and long-term as > 16 weeks.

^b Age categorized as children (age < 12 years), adolescents (age 13-17 years), adults (≥18 years), mixed ages and not reported.

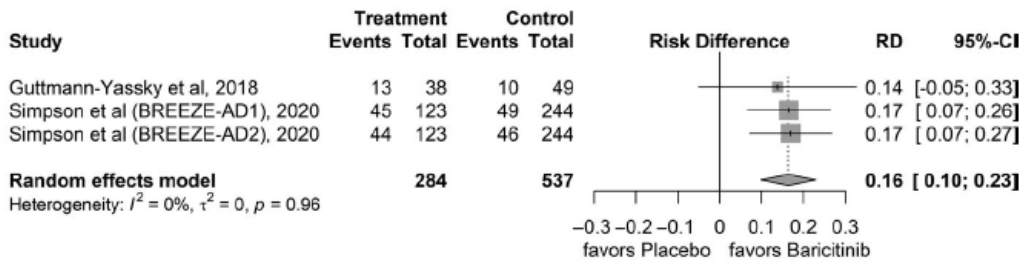
Qualität der Studien:

- The overall RoB was rated “high” in 20 (40%) RCTs with “some concerns” in 16 (32%) trials and “low” in 14 (28%) trials. The reporting and/or methodological quality tends to be higher in trials more recently published.

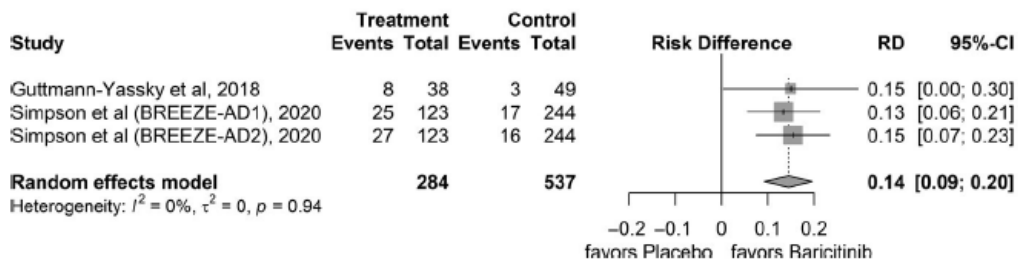
Studienergebnisse:



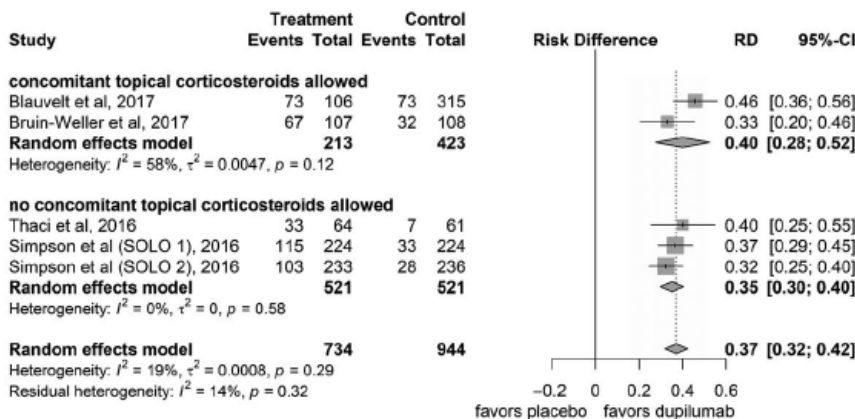
EASI-75 Baricitinib 4 mg every day (topical corticosteroids allowed)



EASI-90 Baricitinib 4 mg every day (topical corticosteroids allowed)

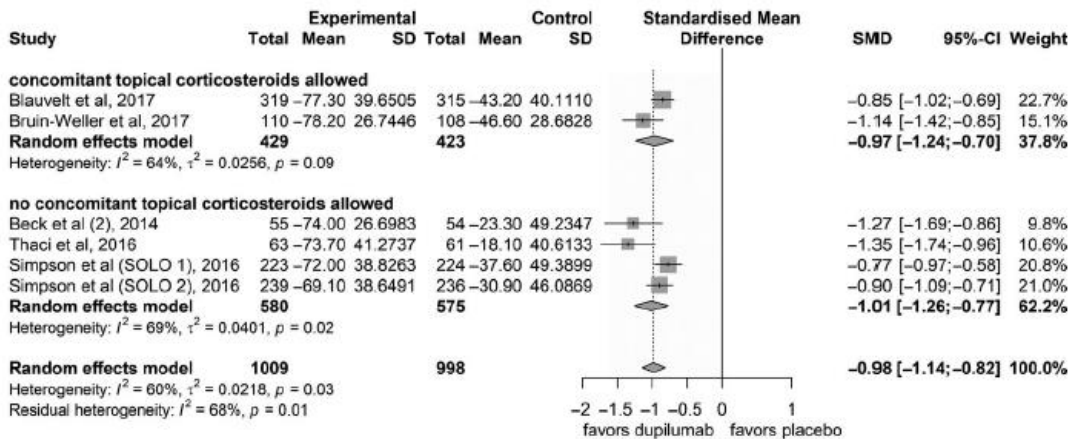


EASI-75 response

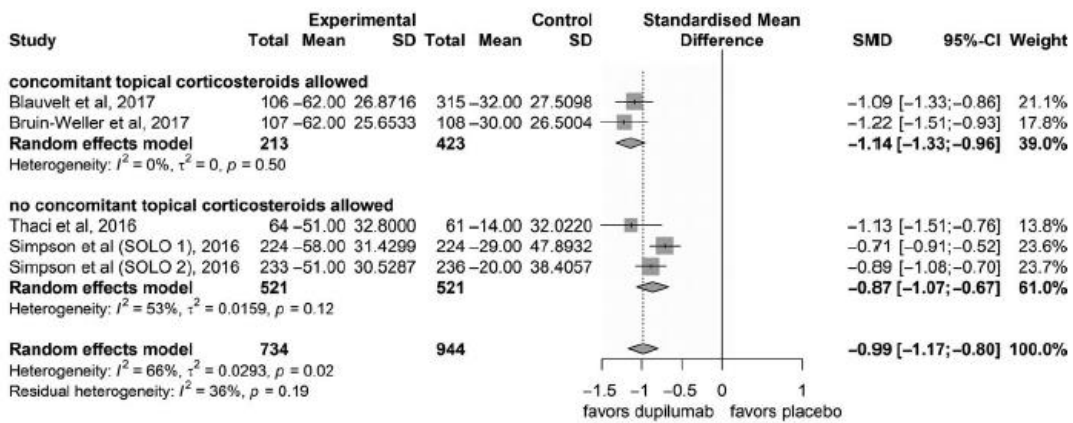




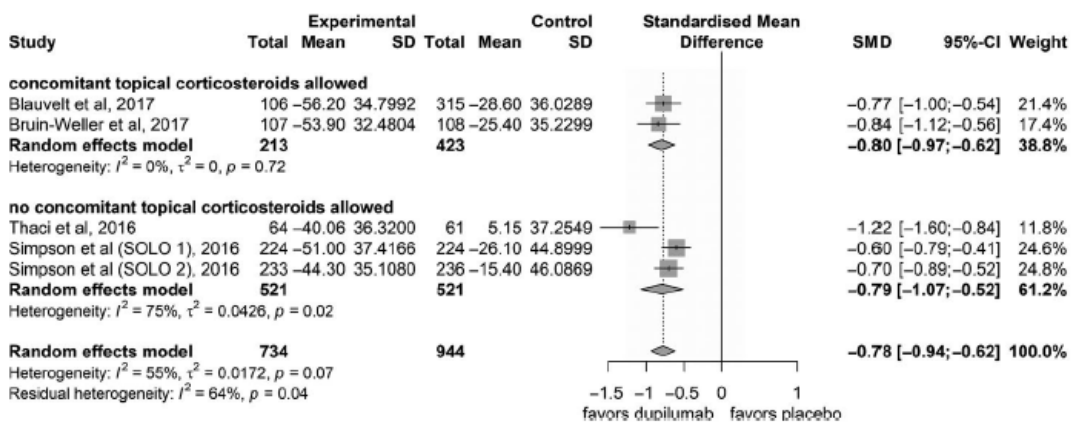
EASI dupilumab 300 mg two every weeks



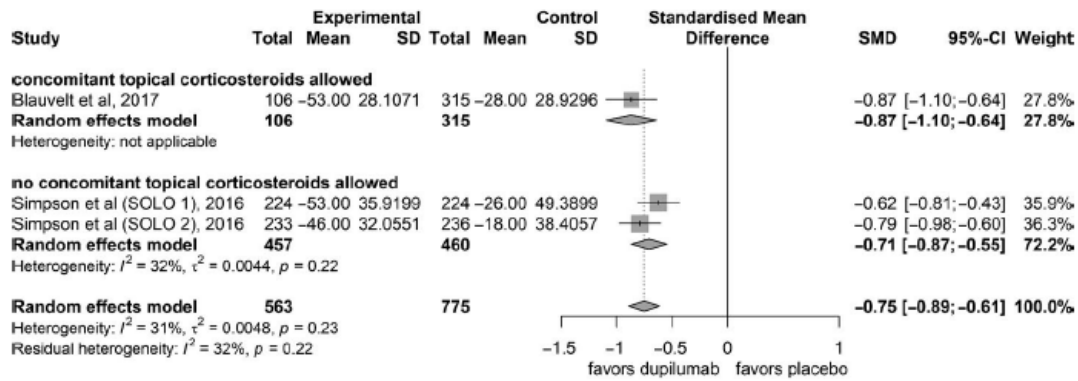
SCORAD mean change



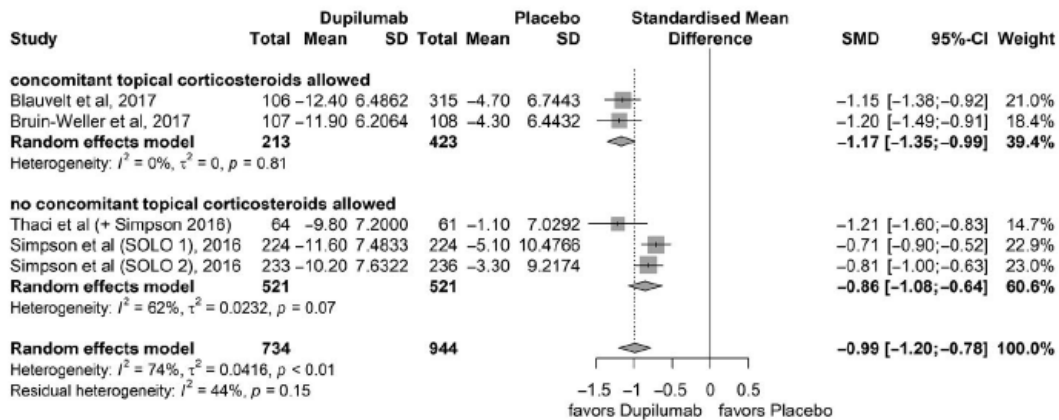
NRS pruritus mean change



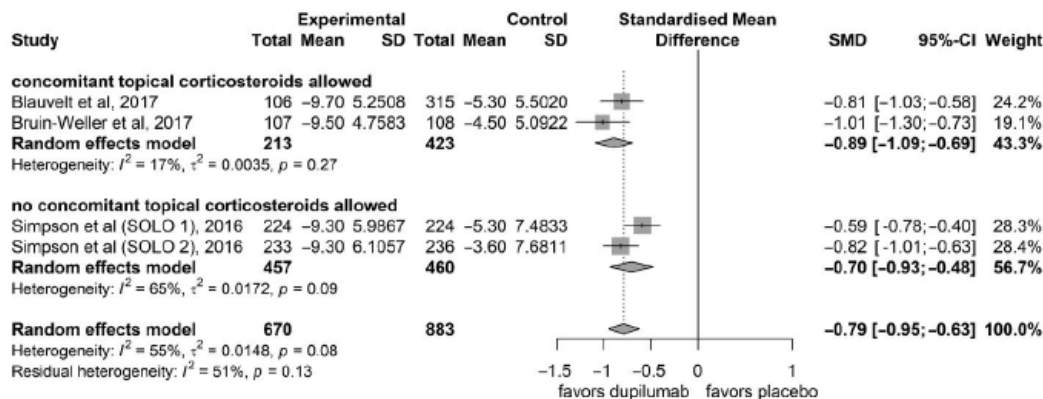
GISS mean change



POEM mean change



DLQI mean change



Anmerkung/Fazit der Autoren

Many treatments evaluated in this systematic review are well established in practice (AZA, CSA, corticosteroids, dupilumab, MTX), but there remains uncertainty regarding first- and second-line therapy. Robust trial evidence was elaborated for AZA, baricitinib, CSA and dupilumab. However, there remains uncertainty for AZA, baricitinib and CSA as a consequence of lower trial quality, less number of included patients and/or trials in the meta-analyses, compared to dupilumab. Furthermore, more biologics and small molecules for AD such as JAK inhibitors, which include baricitinib and upadacitinib, fulfilled the inclusion criteria of this systematic review. These biologics are already approved for other indications in Europe (there are two licensed and available) and will most likely be approved

also for AD in the near future. The treatment spectrum will continuously expand; recommendations for treatment will have even greater relevance. In this regard, a timely update will be planned as soon as new developments will be available. EAACI's forthcoming atopic dermatitis guidelines will combine the findings from this systematic review with expert opinion and other evidence to suggest practical implications for health professionals and patients according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Zhang Y et al., 2022 [29].

The efficacy and safety of IL-13 inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of IL-13 inhibitors in moderate to severe AD

Methodik

Population:

- individuals with moderate to severe AD who did not receiving lebrikizumab or tralokinumab before

Intervention:

- IL-13 inhibitors

Komparator:

- control/placebo

Endpunkte:

- disease severity, quality of life and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials were searched from its inception to November 9th, 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=7 RCTs (N=2946)

Charakteristika der Population/Studien:

- n=2 Studien (Lebrikizumab)
- n=5 Studien (Tralokinumab)
- All the included studies used subcutaneous placebo as the comparator, and treatment duration varied from 12 weeks to 16 weeks.

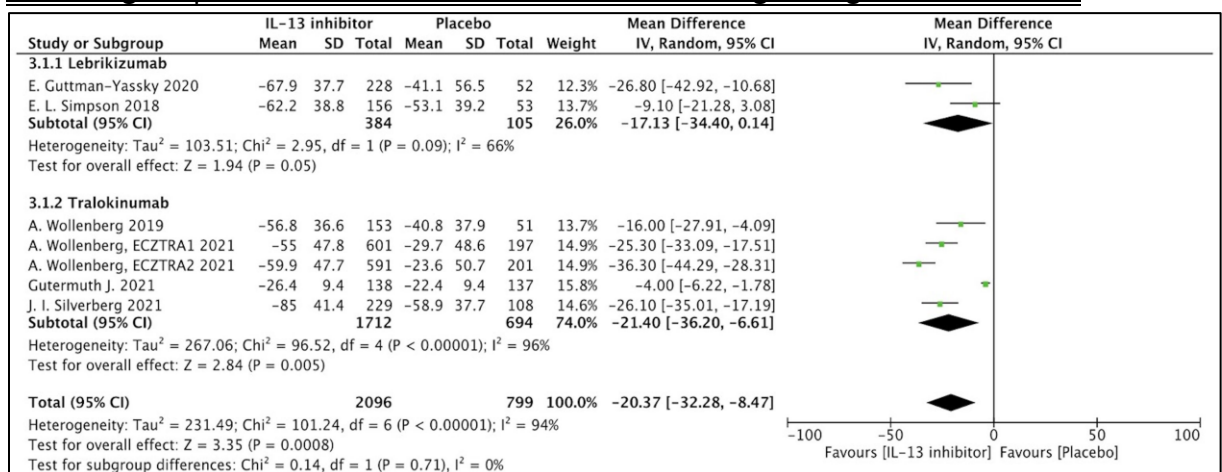
Study(year)	Clinical trial identified	Severity of AD	Participant characteristics						Treatment/Dosage/frequency	Duration of treatment	Outcomes
			Treatment group			Placebo group					
			No. of participants/no. of males	Age (y)	Race (%)	No. of participants/no. of males	Age (y)	Race (%)			
E. Guttman-Yassky et al. (2020) (18)	NCT 03443024	Moderate to severe	228/86	38.7 ± 17.3	White (52.2) Black or African American (33.8) American Indian or Alaskan native (1.3) Asian (9.2) Multiple or other (3.5)	52/28	42.2 ± 18.2	White (30.0) Black or African American (38.8) American Indian or Alaskan native (0.0) Asian (11.5) Multiple or other (7.7)	Lebrikizumab (125mg Q4W, 250mg Q4W or 250 mg Q2W) or placebo	16 wk	EASIS, EASI-75, NRS improvement+4, DLQI
E. L. Simpson et al. (2018) (21)	NCT 02340234	Moderate to severe	156/100	35.3 ± 12.4	White (73.7) Asian (23.7) Other (25.6)	53/36	38.7 ± 13.2	White (66.0) Asian (30.2) Other (3.8)	Lebrikizumab (125mg SD, 250mg SD or 125 mg Q4W) or placebo	12 wk	EASIS, EASI-75, IGA 0/1
J. I. Silverberg et al. (2021) (19)	NCT 03363854	Moderate to severe	253/125	37.0 (28.0-52.0)	White (80.2) Black or African American (8.1) Asian (6.7) Native Hawaiian or other Pacific Islander (0.4) Other (3.6)	127/84	34.0 (24.0-50.0)	White (66.9) Black or African American (9.4) Asian (18.9) Native Hawaiian or other Pacific Islander (0.8) Other (3.9)	Tralokinumab (300mg Q2W+TCS) or placebo	16 wk	EASIS, EASI-75, IGA 0/1, NRS improvement+4, DLQI
A. Wollenberg et al. ECZTRA1 (2021) (22)	NCT 03131648	Moderate to severe	603/351	37.0 (27.0-48.0)	White (76.6) Black (6.8) Asian (19.9) Other or missing data (2.7)	199/123	37.0 (26.0-49.0)	White (69.4) Black (9.0) Asian (20.1) Other or missing data (1.5)	Tralokinumab (300mg Q2W) or placebo	16 wk	EASIS, EASI-75, IGA 0/1, NRS improvement+4, DLQI
A. Wollenberg et al. ECZTRA2 (2021) (22)	NCT 03160885	Moderate to severe	593/359	34.0 (25.0-48.0)	White (63.1) Black (7.3) Asian (26.0) Other or missing data (3.7)	201/114	30.0 (23.0-46.0)	White (61.2) Black (8.5) Asian (25.9) Other or missing data (4.5)	Tralokinumab (300mg Q2W) or placebo	16 wk	EASIS, EASI-75, IGA 0/1, NRS improvement+4, DLQI
A. Wollenberg et al. (2019) (23)	NCT 02347176	Moderate to severe	153/88	37.3 ± 14.5	Asian (22.9) Black or African American (13.7) White (61.4) Other (0.7)	51/22	39.4 ± 14.5	Asian (19.6) Black or African American (15.7) White (60.8) Other (1.9)	Tralokinumab (45, 150 or 300mg Q2W) or placebo	12 wk	EASIS, IGA 0/1, DLQI
Gutermuth J. et al. (2021) (24)	NCT 03761537	Severe	140/82	33.0 (25.5-47.0)	White (97.9) Black or African American (0) Asian (0) Other (2.1)	137/83	34.0 (26.0-45.0)	White (98.5) Black or African American (0.7) Asian (0.7) Other (0)	Tralokinumab (300 mg Q2W+TCS or placebo)	16 wk	EASIS, EASI-75, NRS improvement+4, DLQI

Qualität der Studien:

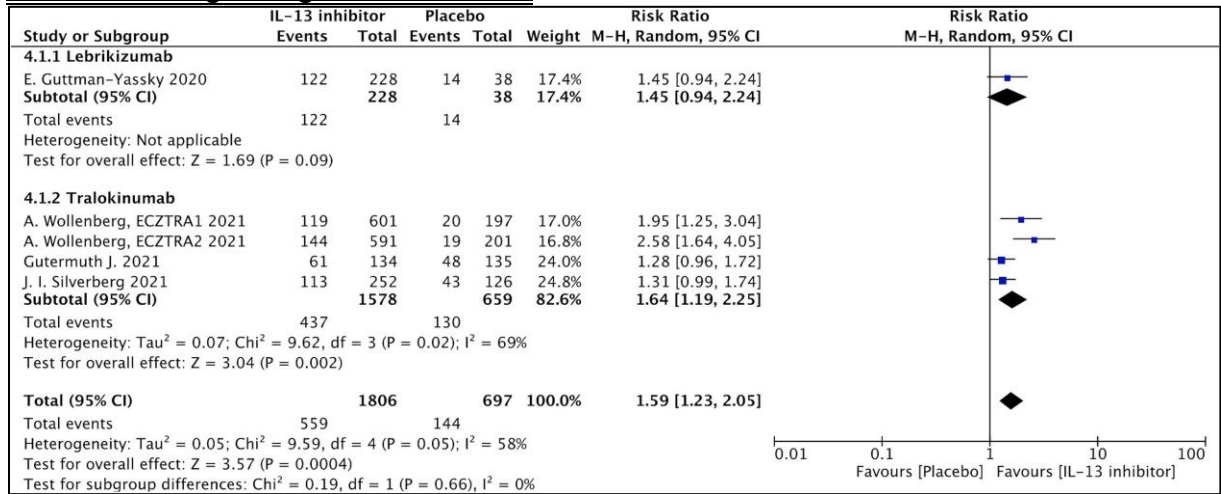
- high quality in all included RCTs. Only 1 study (21) did not report the detailed description of random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and health care personnel, and blinding of outcome assessment.

Studienergebnisse:

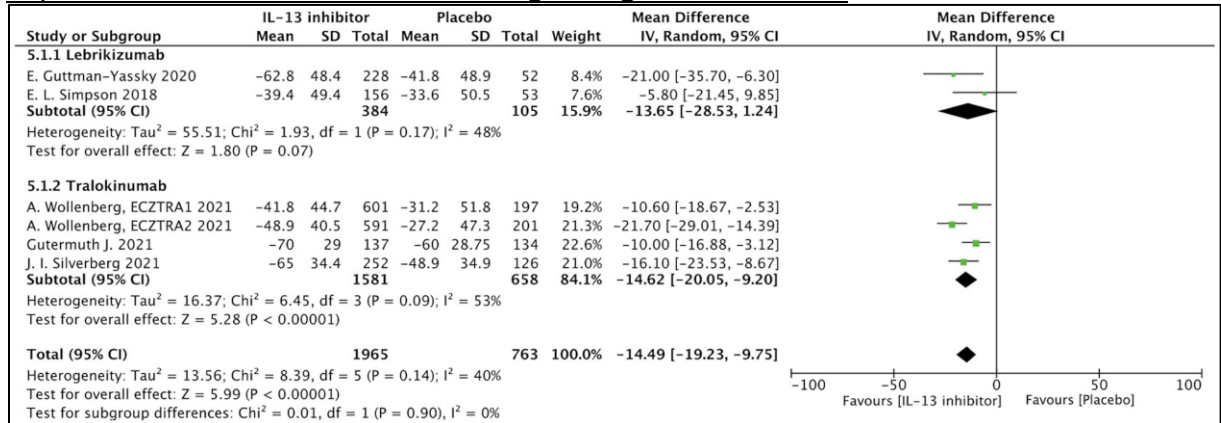
Percentage improvement of EASI score at the end of antagonizing IL-13 treatment.



Proportion of patients achieving NRS score with more than 4-points daily improvement at the end of antagonizing IL-13 treatment.



Improvement of DLQI at the end of antagonizing IL-13 treatment



Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, antagonizing IL-13 with either lebrikizumab or tralokinumab could significantly reduce the disease severity and improve the quality of life, thus providing a promising alternative option for AD. More powered studies would be warranted to evaluate the long-term and durable clinical response of IL-13 inhibitors, and to identify certain patients who were more likely to respond to IL-13 inhibitors, thus enabling more efficient management of Th2-mediated AD compared with currently available biologics.

Kommentare zum Review

- *Ausschließlich Placebovergleiche.*
- *Relevant hier nur der Wirkstoff Tralokinumab*
- *Keine Differenzierung nach Schweregrad der atop. Dermatitis*

Zhang D et al., 2022 [28].

Efficacy of abrocitinib for atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials

Siehe auch folgende systematische Reviews zur Behandlung der atopischen Dermatitis:

- Meher BR et al. 2021 [13]. Efficacy and safety of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a metaanalysis of randomized clinical trials

Fragestellung

to explore the efficacy of abrocitinib for patients with atopic dermatitis.

Methodik

Population:

- patients with atopic dermatitis

Intervention:

- abrocitinib at the dose of 200 mg once daily

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes were IGA response and EASI-75.
- Secondary outcomes included EASI-90, NRS response, adverse events and serious adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- (inception to June 2021): PubMed, Embase, Web of Science, EBSCO, and Cochrane Library databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=6 (N=9329)

Charakteristika der Population/Studien:

Author	Abrocitinib group						Control group						Jadad scores
	Number	Age [years]	Female (n)	Duration of atopic dermatitis [years]	EASI score	Methods	Number	Age [years]	Female (n)	Duration of atopic dermatitis [years]	EASI score	Methods	
Bieber 2021	226	38.8 ±14.5	122	23.4 ±15.6	32.1 ±13.1	200 mg of abrocitinib orally once daily for 12 weeks	131	37.4 ±15.2	54	21.4 ±14.4	31.0 ±12.6	Placebo	4
Simpson 2020	154	33.0 ±17.4	73	22.7 ±14.5	30.6 ±14.1	200 mg of abrocitinib once daily for 12 weeks	77	31.5 ±14.4	28	22.5 ±14.4	28.7 ±12.5	Placebo	4
Silverberg 2020	155	33.5 ±14.7	67	20.5 ±14.8	29.0 ±12.4	200 mg of abrocitinib once daily for 12 weeks	78	33.4 ±13.8	31	21.7 ±14.3	28.0 ±10.2	Placebo	5
Goederham 2019	55	38.7 ±17.6	27	19.6 (1.9–68.8), median (range)	24.6 ±13.5	200 mg of abrocitinib once daily for 12 weeks	56	42.6 ±15.1	35	25.6 (1.1–67.1), median (range)	25.4 ±12.9	Placebo	5

Qualität der Studien:

- siehe Abbildung Charakteristika der Population/Studien

Studienergebnisse:

Primary outcomes: IGA response and EASI-75

- These outcome data were analyzed with the randomeffects model, and compared to the control group, for atopic dermatitis, abrocitinib results in a significantly higher IGA response (OR = 6.60; 95% CI: 4.41–9.87; $p < 0.00001$) with no heterogeneity among the studies ($I^2 = 0\%$, heterogeneity $p = 0.54$) (Figure 2) and EASI-75 (OR = 9.19; 95% CI: 6.20–13.61; $p < 0.00001$) with low heterogeneity among the studies ($I^2 = 19\%$, heterogeneity $p = 0.29$)

Secondary outcomes

- In comparison with the control group for atopic dermatitis, abrocitinib is associated with substantially improved EASI-90 (OR = 10.50; 95% CI: 5.54–19.93; $p < 0.0001$; Figure 4), NRS response (OR = 6.99; 95% CI: 4.43–11.01; $p < 0.00001$; Figure 5) and adverse events (OR = 1.76; 95% CI: 1.23–2.52; $p = 0.002$; Figure 6), but no obvious impact on serious adverse events was revealed (OR = 0.53; 95% CI: 0.20–1.44; $p = 0.22$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis included four RCTs and 932 patients with atopic dermatitis. The results showed that abrocitinib at the dose of 200 mg once daily promoted a significant improvement in IGA response, EASI-75, EASI-90 and NRS response compared to placebo. Abrocitinib, a small-molecule JAK1 inhibitor, can be administered orally once daily, and promotes the treatment efficacy through inhibiting signaling of interleukin-4, interleukin-13, and other cytokines involved in the pathogenesis of atopic dermatitis [24]. Abrocitinib was reported to be less likely to stimulate an immunogenic response than biologic treatment

Kommentare zum Review

Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der [z. B. Jadad-Skala] vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

- *Keine Angaben zum Schweregrad der atop. Dermatitis*
- *Ausschließlich Placebovergleiche*

Wang B et al., 2022 [23].

Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

We conducted a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) reporting the efficacy and safety of baricitinib.

Methodik

Population:

- Patients with moderate-to-severe AD

Intervention:

- Baricitinib with or without topical corticosteroids.

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Eczema Area and Severity Index (EASI), and Validated Investigator's Global Assessment of atopic dermatitis (VIGA-AD) score, Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- databases of PubMed, Web of Science, Embase and the Cochrane Library for studies evaluating the efficacy and safety of baricitinib in the treatment of moderate-to-severe AD from inception to 26 July 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool for randomised trials (RoB 2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 6 RCTs (n=2595), davon eine Phase-2 Studie

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Characteristics of included studies

Study	Study design	Intervention	No. of patients	No. of women (%)	Age, years, mean (SD)	Disease duration, years, mean (SD)	Timepoints of outcomes assessment	Outcomes
Guttman-Yassky et al., 2019	Phase II RCT	Placebo plus TCS	49	25 (51%)	35 (28.0-48.0) ^a	17.7 (7.3-29.5) ^a	Week 16	EASI75, EASI90, IGA-Response, TEAEs
		Baricitinib 2 mg plus TCS	37	15 (41%)	42 (26.0-52.0) ^a	26.4 (18.3-40.5) ^a		
		Baricitinib 4 mg plus TCS	38	16 (42%)	32.5 (26.0-48.0) ^a	22.0 (6.4-30.7) ^a		
Simpson et al., 2020 (AD1)	Phase III RCT	Placebo (TCS as rescue)	249	101 (40.6%)	35 (12.6)	26 (15.5)	Week 16	EASI75, EASI90, IGA-Response, SCORAD75, Itch NRS improvement, TEAEs
		Baricitinib 1 mg (TCS as rescue)	127	49 (38.6%)	36 (12.4)	27 (14.9)		
		Baricitinib 2 mg (TCS as rescue)	123	41 (33.3%)	35 (13.7)	25 (14.6)		
		Baricitinib 4 mg (TCS as rescue)	125	42 (33.6%)	37 (12.9)	25 (14.9)		
Simpson et al., 2020 (AD2)	Phase III RCT	Placebo (TCS as rescue)	244	90 (36.9%)	35 (13.0)	25 (13.9)	Week 16	EASI75, EASI90, IGA-Response, SCORAD75, Itch NRS improvement, TEAEs
		Baricitinib 1 mg (TCS as rescue)	125	45 (36.0%)	33 (10.0)	24 (12.7)		
		Baricitinib 2 mg (TCS as rescue)	123	58 (47.2%)	36 (13.2)	24 (13.8)		
		Baricitinib 4 mg (TCS as rescue)	123	41 (33.3%)	34 (14.1)	23 (14.8)		
Simpson et al., 2021 (AD5)	Phase III RCT	Placebo	147	67 (46%)	39 (17)	23 (17)	Week 16	EASI75, EASI90, IGA-Response, SCORAD75, Itch NRS improvement, TEAEs
		Baricitinib 1 mg	147	72 (49%)	40 (17)	24 (17)		
		Baricitinib 2 mg	146	77 (53%)	40 (15)	24 (16)		
Reich et al., 2020 (AD7)	Phase III RCT	Placebo with TCS	109	38 (35%)	33.7 (13.2)	22.0 (12.2)	Week 16	EASI75, EASI90, IGA-Response, SCORAD75, Itch NRS improvement, TEAEs
		Baricitinib 2 mg with TCS	109	39 (36%)	33.8 (12.8)	24.6 (14.8)		
		Baricitinib 4 mg with TCS	111	36 (32%)	33.9 (11.4)	25.5 (13.2)		
NCT03428100, 2021 (AD4)	Phase III RCT	Placebo with TCS	93	44 (47.3%)	38.7 (13.6)	Not reported	Week 16	EASI75, EASI90, IGA-Response, SCORAD75, Itch NRS improvement
		Baricitinib 1 mg with TCS	93	35 (37.6%)	38.9 (14.0)	Not reported		
		Baricitinib 2 mg with TCS	185	52 (28.1%)	37.3 (13.6)	Not reported		
		Baricitinib 4 mg with TCS	92	35 (38.0%)	38.7 (13.3)	Not reported		

^aData are presented as median (interquartile range, IQR).

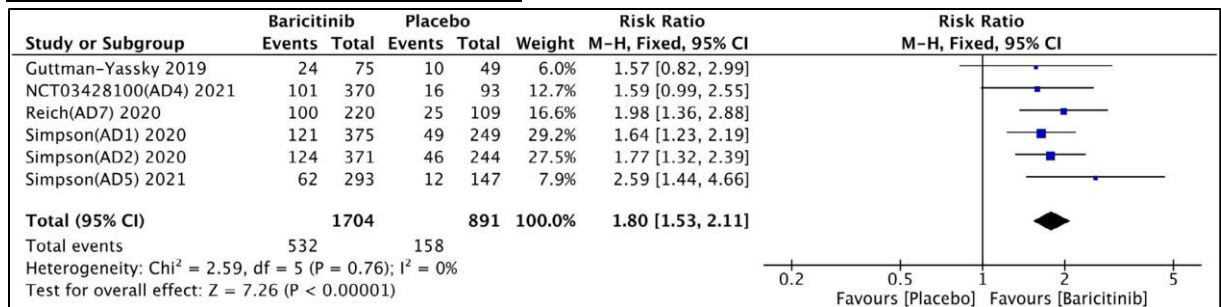
Qualität der Studien:

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Guttman-Yassky 2019	+	+	+	+	+	+	Low risk
Simpson 2020	+	+	+	+	+	+	Some concerns
Simpson 2020	+	+	+	+	+	+	High risk
Simpson 2021	+	+	+	+	+	+	
Reich 2020	+	+	+	+	+	+	
NCT03428100	!	!	+	+	!	!	

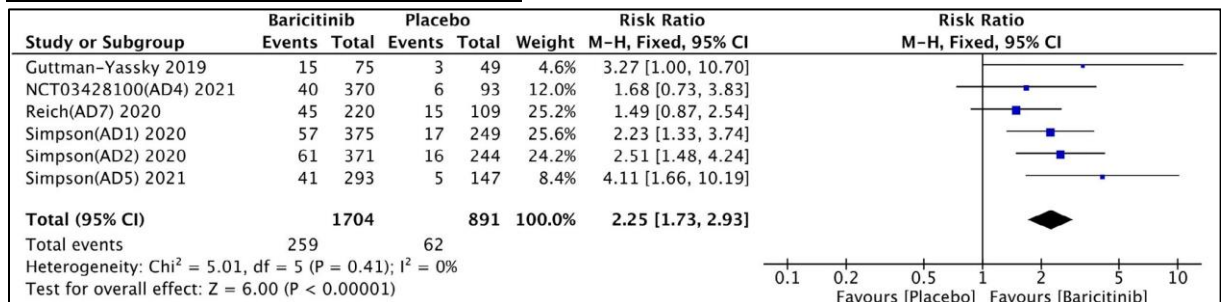
D1 Randomisation process
D2 Deviations from the intended interventions
D3 Missing outcome data
D4 Measurement of the outcome
D5 Selection of the reported result

Studienergebnisse:

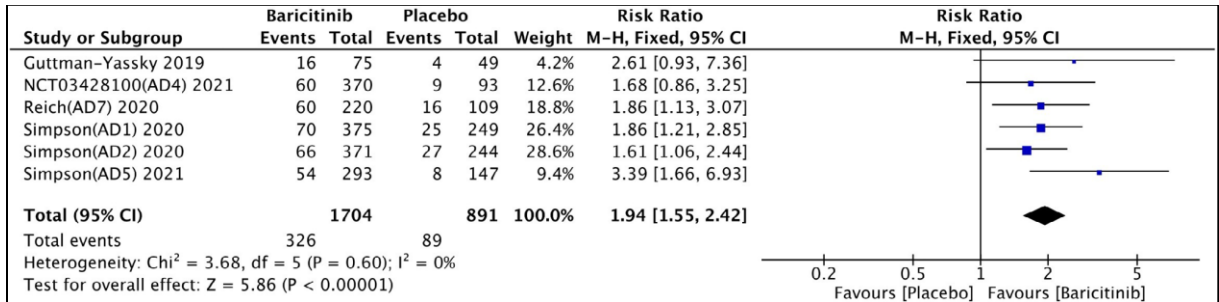
Proportion of patients achieving EASI75



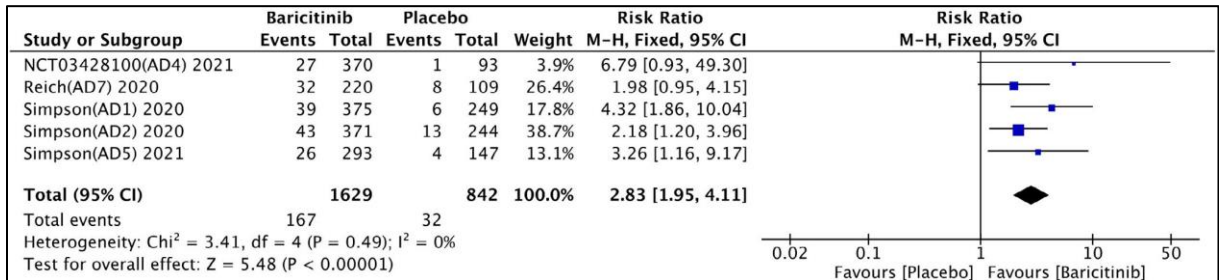
Proportion of patients achieving EASI90



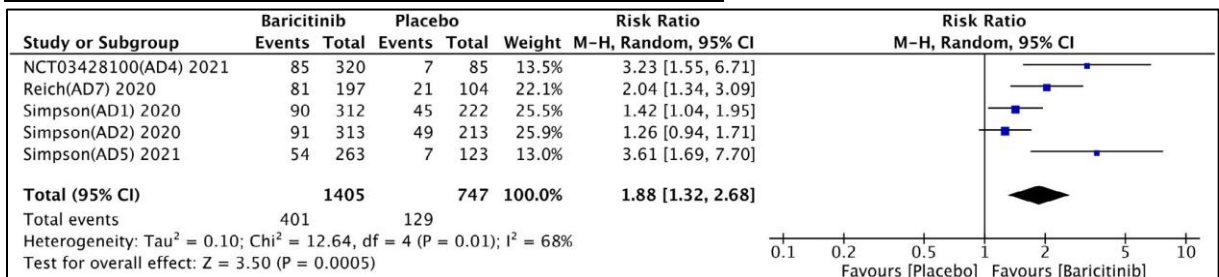
Proportion of patients achieving IGA-Response



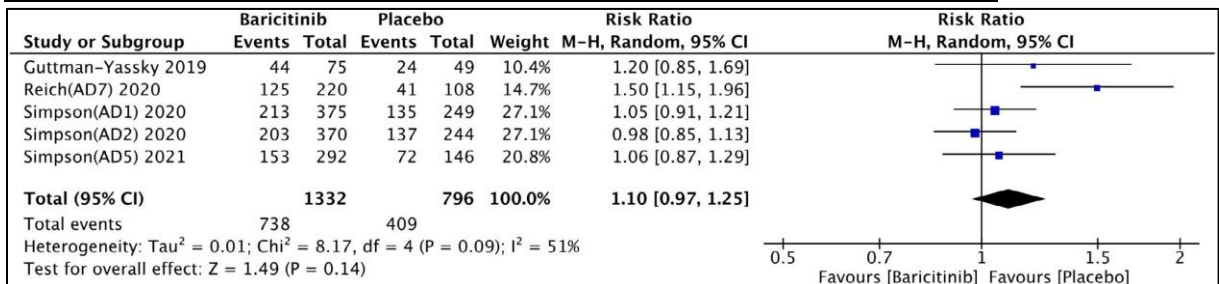
Proportion of patients achieving SCORAD75



Proportion of patients achieving Itch NRS improvement



Proportion of patients with any treatment-emergent adverse effects (TEAEs)



Anmerkung/Fazit der Autoren

Baricitinib has promising efficacy for moderate-to-severe AD with favourable safety files that has the potential to improve the well-being and quality of life for AD patients. However, more studies are needed to further identify the long-term efficacy, safety, and the most effective dosage, and to compare baricitinib with other active agents for providing definitive evidence about the drug.

Kommentare zum Review

- ausschließlich Placebovergleiche

Agache I et al., 2021 [2].

Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI biologicals guidelines.

Siehe auch folgende systematische Reviews mit vergleichbaren Ergebnissen:

- Shih, Y-C et al., 2022 [18]. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens in Patients with Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

This systematic review evaluates the efficacy, safety and economic impact of dupilumab compared to standard of care for uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis (AD).

Methodik

Population:

- patients (≥ 12 years or older) with confirmed diagnosis of moderate-to-severe AD

Intervention:

- dupilumab

Komparator:

- standard of care or the best standard of care

Endpunkt:

- SCORAD 75; EASI 50 or 75; and pruritus and safety (drug-related adverse events (AE) and drug-related serious AE (SAE)); IGA, resource utilization, rescue medication use, pain, sleep disturbance, symptoms of anxiety and depression, and quality of life (QoL)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via PubMed, February 2020); (b) Cochrane Controlled Trials Register (via The Cochrane Library, February 2020); and (c) EMBASE (via Ovid, February 2020).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=7 RCTs (N=1845 subjects >12 years)

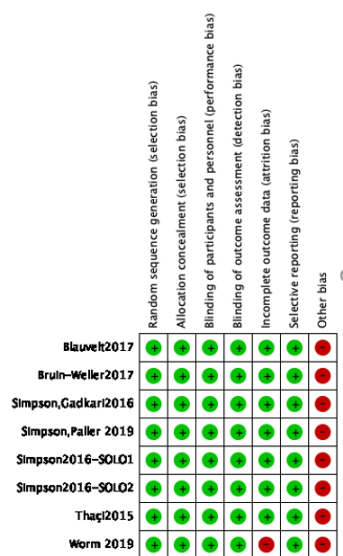
Population

Author, Year, trial number, and name	Study design (Number of subjects included)	Age (years) Placebo vs. Dupilumab	Population	Intervention	Control	Follow up
Blauvelt 2017 NCT02260986 LIBERTY AD CHRONOS	Multicenter RCT (N=421)	Mean (95% CI) 34.0 (25.0–45.0) vs. 40.5 (28.0–49.0)	>18 years, moderate-to-severe AD and inadequate response to topical corticosteroids (TCS)	Dupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg) +TCS	Matching placebo +TCS	52 weeks
Thaci 2015, Simpson 2016 NCT01859988 TROPOS	Multicenter RCT (N=125)	Mean (SD) 37.2 (13.1) vs. 39.4 (12.1)	>18 years, moderate-to-severe AD not adequately controlled by topical treatments, or for whom systemic treatment was inadvisable.	Dupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg).	Matching placebo	16 weeks
Simpson 2016 Simpson, Eric 2017 NCT02277743 SOLO 1	Multicenter RCT (N=448)	Median (IQR) 39.0 (27.0–50.5) vs. 38.0 (27.5–48.0)	>18 years with moderate-to-severe AD whose disease was inadequately controlled by topical treatment	Dupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg).	Matching placebo	16 weeks
Simpson 2016 Simpson, Eric 2017 NCT02277769 SOLO 2	Multicenter RCT (N=469)	Median age (IQR) 35.0 (25.0–47.0) vs. 34.0 (25.0–46.0)	>18 years with moderate-to-severe AD whose disease was inadequately controlled by topical treatment	Dupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg) +TCS	Matching placebo +TCS	16 weeks
De Bruin-Weller, 2017 NCT02755649 LIBERTY AD CAFE	Multicenter RCT (N=215)	Median (IQR) 37.5 (29.0–49.0) vs. 38.0 (25.0–47.0)	≥18 years with AD with inadequate response to/intolerance of Cyclosporin (CSA), or for whom continuation of systemic treatment was inadvisable.	Dupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg) + TCS	Matching placebo +TCS	16 weeks
Simpson, Paller 2019 NCT03054428 LIBERTY AD ADOL	Multicenter RCT (N= 167)	Mean (SD) 14.5 (1.8) vs. 14.5 (1.7)	≥12 to <18 years with moderate to severe AD inadequately controlled by topical treatment or for whom systemic treatment was inadvisable.	Dupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg)/ Dupilumab 200 (q2w), (loading dose, 400mg)	Matching placebo	16 weeks
Worm 2019 NCT02395133 LIBERTY AD SOLO-CONTINUE	Multicenter RCT (N= 252)	median (IQR) 37 (27.0-46.0) vs. 36 (26.0-48.0)	Dupilumab-treated patients (q2w/gw) who had achieved an Investigator's Global Assessment (IGA) score of 0 or 1 or 75% or greater improvement in EASI-75 at week 16 in SOLO studies	Dupilumab (q2w/gw) 300mg, with loading dose of 600mg	Matching placebo	36 weeks

Worm 2019 reported a combined effect for patients received dupilumab 300mg, q2w and gw; SD: Standard deviation; IQR: Interquartile range; TCS: Topical corticosteroids; q2w: every 2 weeks; gw: every week;

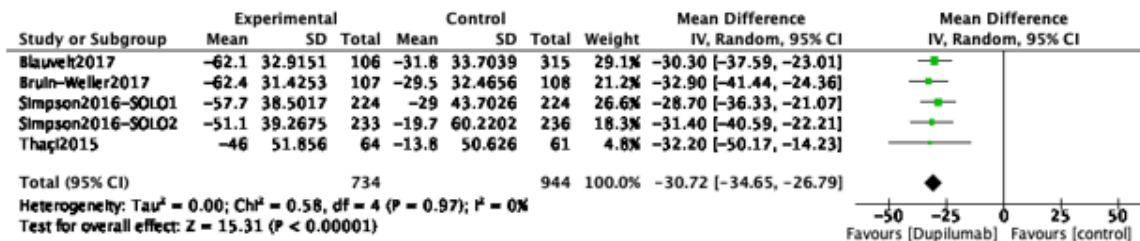
- The RCTs included in the SR evaluated 1678 adults and 167 adolescents with moderate-to-severe AD inadequately controlled by topical treatment. Follow-up under treatment ranged from 16 weeks³⁶, 37, 39, 40 to 1 year.³⁸ One RCT recruited responders from SOLO trials and continued the intervention for another 36 weeks.⁴¹ In all trials evaluated, only regulatory-approved doses were considered.

Qualität der Studien:



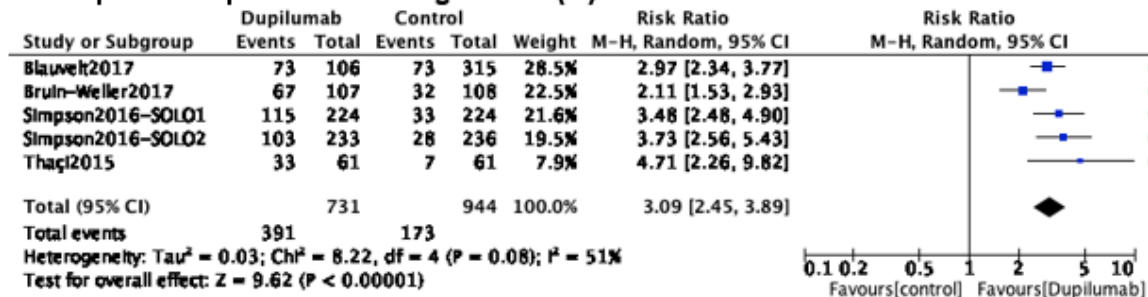
Studienergebnisse:

Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) score

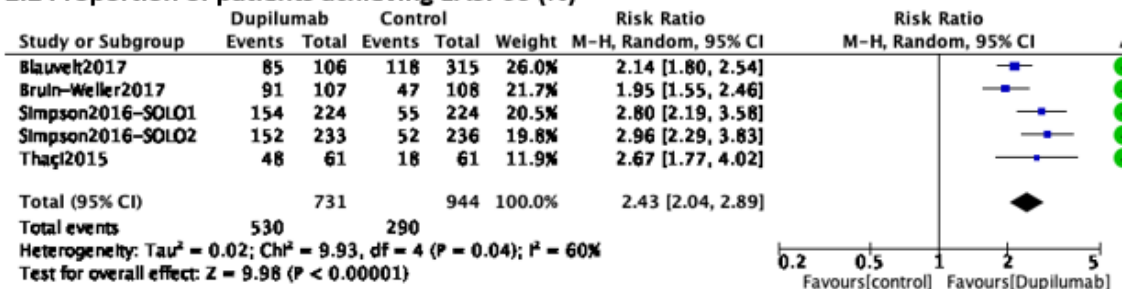


- Eczema Area and Severity Index (EASI)

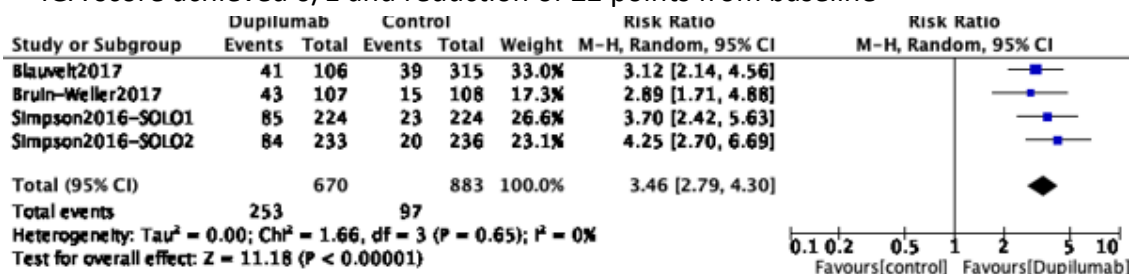
- 2.1 Proportion of patients achieving EASI-75 (%)



- 2.2 Proportion of patients achieving EASI-50 (%)

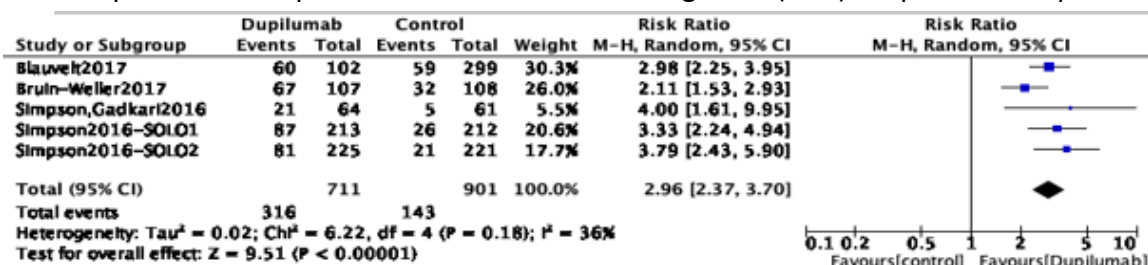


- IGA score achieved 0/1 and reduction of ≥ 2 points from baseline

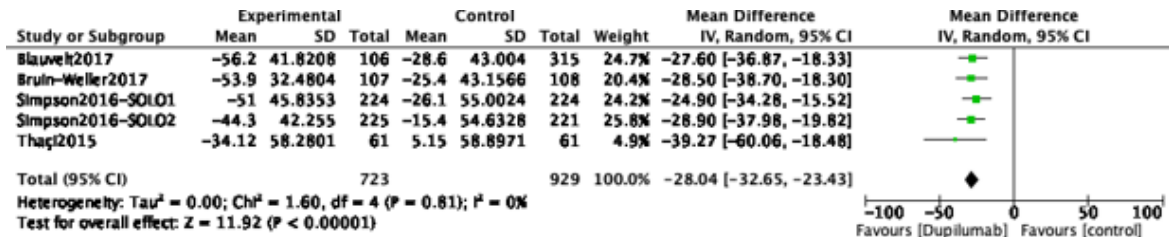


- Pruritus

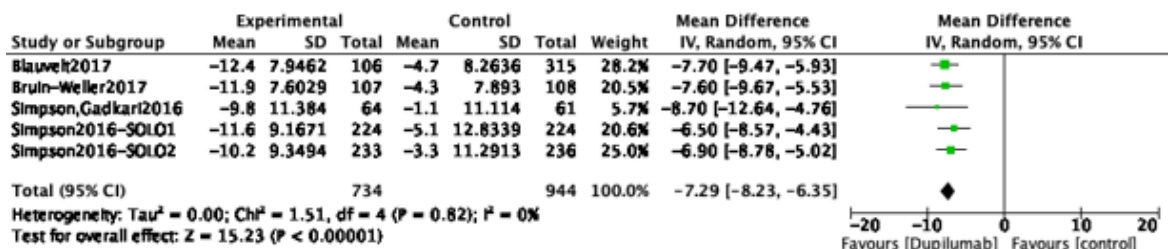
- o Improvement in peak score on numerical rating scale (NRS) for pruritus ≥ 4 points



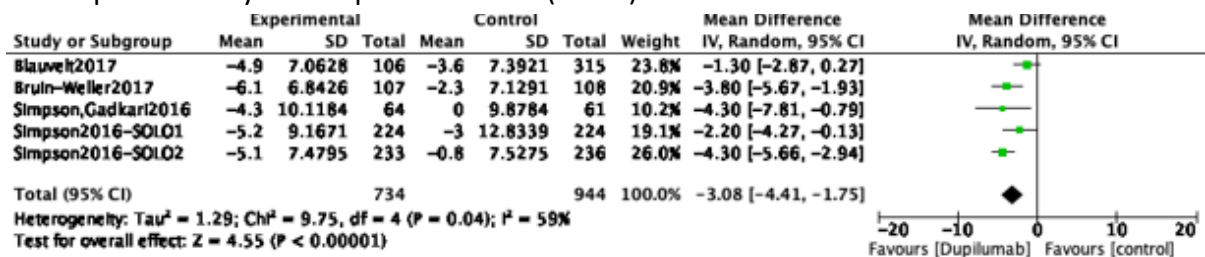
- o Peak pruritus NRS score (LS mean % change from baseline)



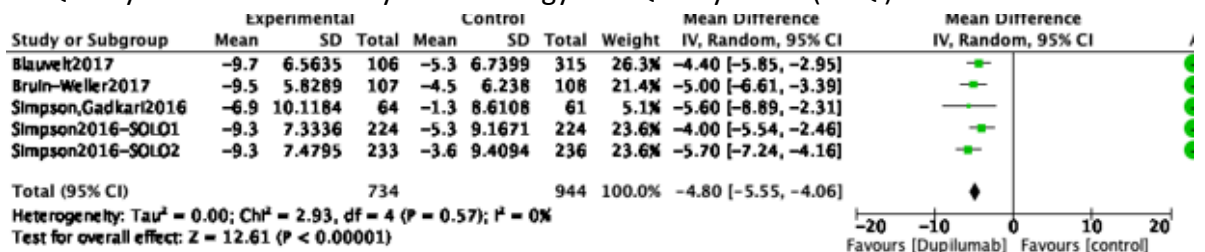
• Patient-Oriented Eczema Measure



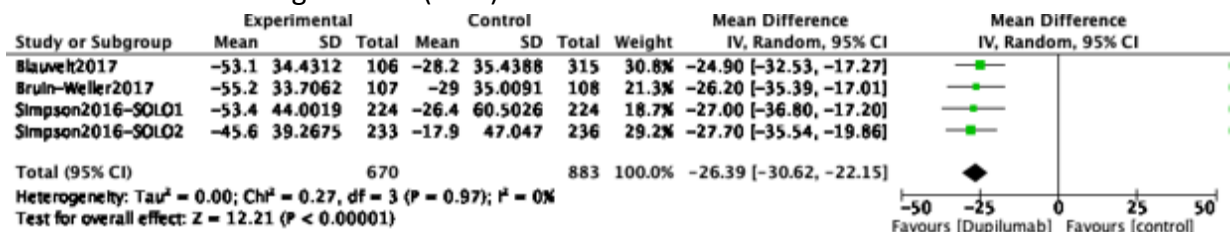
• Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)



• Quality of life measured by Dermatology Life Quality Index (DLQI)

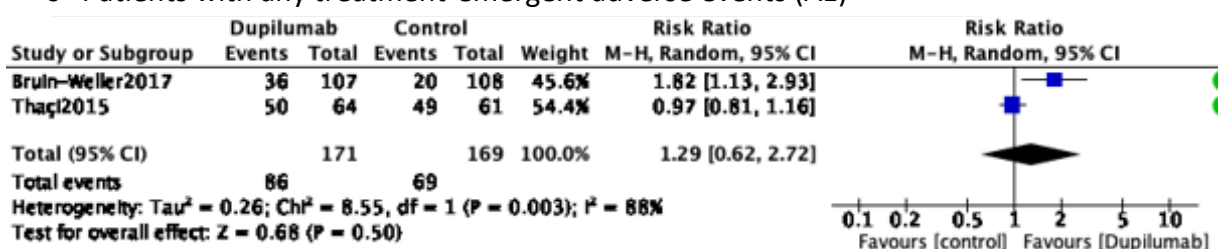


• Global Individual Signs Score (GISS)



• Safety

○ Patients with any treatment-emergent adverse events (AE)



○ Patients with any treatment-emergent Severe adverse events (SAE)

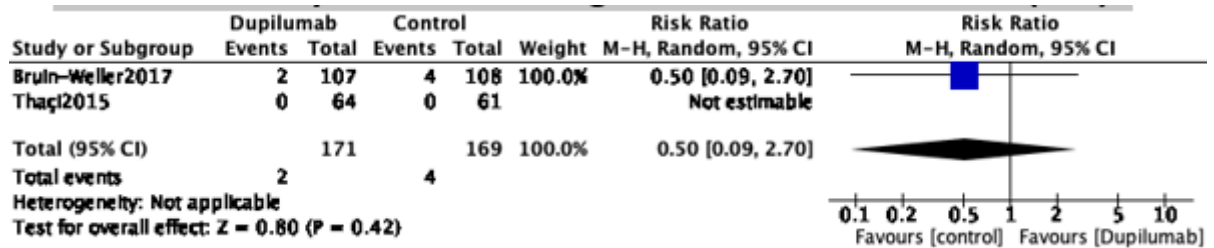


TABLE 3 Summary of evidence for the outcomes of interest. Adult atopic dermatitis population: Dupilumab efficacy and safety compared to standard of care

Outcomes	No. of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI) ^p	Anticipated absolute effects	
				Risk with Standard of care	Risk difference with Dupilumab
SCORAD Assessed with least square (LS) mean % change from baseline	1678 (5 RCTs) ^{1,2,3,4} 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{5,a,b}	—	—	MD - 30.72% (-34.65 to -26.79) ^d
EASI-75 Assessed with proportion of patients achieving EASI-75 (%)	1675 (5 RCTs) ^{1,2,3,4} 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{5,7,b,d,e}	RR 3.09 (2.45 to 3.89)	183 per 1000	+383 per 1,000 (+266 to +530)
Pruritus Assessed with improvement in peak score on NRS for pruritus ≥ 4 points	1612 (5 RCTs) ^{1,2,4,5} 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{9,10,b,f}	RR 2.96 (2.37 to 3.70)	159 per 1000	+311 per 1,000 (+217 to +429)
Treatment-related adverse events (AEs) Assessed with number of patients reporting AEs	340 (2 RCTs) ^{2,3} 16 wk	⊕⊕○○○ LOW ^{b,m,n}	RR 1.29 (0.62 to 2.72)	408 per 1000	+118 per 1,000 (-155 to +702)
Treatment-related severe adverse events (SAE) Assessed with number of patients reporting AAEs	340 (2 RCTs) ^{2,3} 16 wk	⊕○○○ VERY LOW ^b	RR 0.50 (0.09 to 2.70)	per 1000	-12 per 1,000 (-22 to +40)
Rescue medication use Assessed with number of patients who received any rescue therapy	1406 (4 RCTs) ^{1,2,4} 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^b	RR 0.36 (0.28 to 0.46)	422 per 1000	-270 per 1,000 (-304 to -228)
Sleep disturbance—Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) Assessed with: LS mean change from baseline	1678 (5 RCTs) ^{1,2,4,5} 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{6,11,b,g}	—	—	MD -7.29 points (-8.23 to -6.35) ⁱ
Pain Assessed with proportion of patients with no problem of the EQ-5D item 4 (pain/discomfort)	215 (1 RCT) 16 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^b	RR 1.89 (1.44 to 2.49)	370 per 1000	+330 per 1,000 (+163 to +552)
Symptoms of anxiety and depression Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (HADS) Assessed with the LS mean change from baseline	1678 (5 RCTs) ^{1,2,4,5} 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^b	—	—	MD - 3.08 points (-4.41 to -1.75) ^{12,j}
Quality of life measured with Dermatology Life Quality Index (DLQI) Assessed with: LS mean change from baseline Scale from 0 to 30	1678 (5 RCTs) ^{1,2,4,5} 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{b,j}	—	—	MD - 4.8 points (-5.55 to -4.06) ^{l,m}

Anmerkung/Fazit der Autoren

Aqache et al.: The current systematic review showed that dupilumab as add-on treatment for moderate-to-severe AD in adults and adolescents significantly reduces short-term (16 weeks) AD symptoms, severity, use of rescue medication, and improves quality of life. For adults, there is good evidence for long-term efficacy (52 weeks). Dupilumab may increase short-term drug-related AE. The evidence for severe drug-related AE is very uncertain. All RCTs were mainly powered for efficacy and less powered to show rare adverse events which are now frequently reported in the postmarketing literature.

This SR is the most up to date review on the effectiveness, safety and economic impact on dupilumab in AD. Similar to previous SRs, the current analysis reinforces the short-term (16 weeks) efficacy of dupilumab in improving SCORAD, EASI, IGA, pruritus and quality of life.⁴⁹⁻⁵¹ In addition, the current SR provides evidence for long-term (52 weeks) benefit in adults.

49. Wang F-P, Tang X-J, Wei C-Q, et al. Dupilumab treatment in moderate- to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci.* 2018;90(2):190-198.

50. Snast I, Reiter O, Hodak E, et al. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):145-165.

51. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156(6):1-10.

Dupilumab demonstrated a significant short-term benefit for the adults and adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis, by improving symptoms and disease severity, reducing the use of rescue medications and improving the quality of life. For adults, there is evidence for long-term benefit. Thresholds for cost-effectiveness are probably acceptable for some high-income countries; however, dupilumab might not be equally cost-effective in countries with limited resources.

Although short-term safety data showed no visible increase of AE, more accurate AE reporting is warranted in RCTs for both adult and adolescent population, combined with long-term safety evaluation using observational and effectiveness studies and registries. There are several ongoing open-label studies^{53,54} and registries⁵⁵ evaluating the long-term safety and efficacy of dupilumab in atopic dermatitis that are likely to be informative in formulating recommendations.

Xu et al.: Our pooled analysis demonstrated that dupilumab significantly improved the signs and symptoms of atopic dermatitis, including pruritus, quality of life, and psychological symptoms, as compared with placebo. All dosage regimens of dupilumab contributed to better clinical results compared with placebo and showed a placebo-like safety profile. Analyses of different dupilumab doses demonstrated that the overall efficacy results of dupilumab 300 mg every week and dupilumab 300 mg every other week were similar.

The results showed that incidence of adverse events was similar in dupilumab-treated patients and placebo-treated patients. Dupilumab had a placebo-like safety profile, was well tolerated and most adverse events reported were mild or moderate. Interestingly, dupilumab treatments showed even slightly lower rates of severe adverse events and treatment discontinuation due to adverse event than placebo treatments. Dupilumab improved atopic signs and symptoms with acceptable safety.

Our results indicated that the administration of 300 mg every week and 300 mg every 2 weeks had parallel efficacy in reducing EASI, BSA score, and NRS score in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, as well as the rate of IGA response. As to treatment duration, patients receiving dupilumab for 12 weeks achieved the best clinical outcomes. Week 52 results were similar to week 16, demonstrating that dupilumab had a satisfactory long-term efficacy, though only the latest released LEBERTY AD trial investigated the long term efficacy and safety of dupilumab with topical corticosteroids versus placebo with topical corticosteroids.

Koskeridis F et al., 2022 [10].

Treatment With Dupilumab in Patients with Atopic Dermatitis: Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

In this study, we conducted a systematic review and meta-analysis on the currently available randomized evidence to evaluate the safety and efficacy of dupilumab for the treatment of patients with moderate-to-severe AD across all age groups.

Methodik

Population:

- patients with atopic dermatitis or eczema in any age

Intervention:

- dupilumab

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Eczema Area and Severity Index (EASI), Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), pruritus Numerical Rating Scale (pNRS), Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), Investigator's Global Assessment (IGA), Dermatology Life Quality Index (DLQI), Body Surface Area (BSA) to assess the efficacy and the overall number of Adverse Events (AE) and the overall number of Severe Adverse Events (SAEs) to assess dupilumab safety

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and CENTRAL up to February 3, 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=14 RCTs (N=4435)

Charakteristika der Population/Studien:

- The age of the population was exclusively adults (>18 years) in 12 studies, adolescents (12-17 years) in one study and children (6-11 years) in another study

Qualität der Studien:

- Most studies were of high methodological quality; two studies were found to have some concerns on the assessment of the outcome as it was not clear if the outcome assessors were blinded regarding the intervention received by patients

Studienergebnisse:

Figure 1. Forest plot of the meta-analysis for the number of patients succeeding a reduction of at least 75% in Eczema Area Severity Index score (EASI-75%). Three estimates were generated: overall, subgroup adults only and subgroup adolescents/children only.

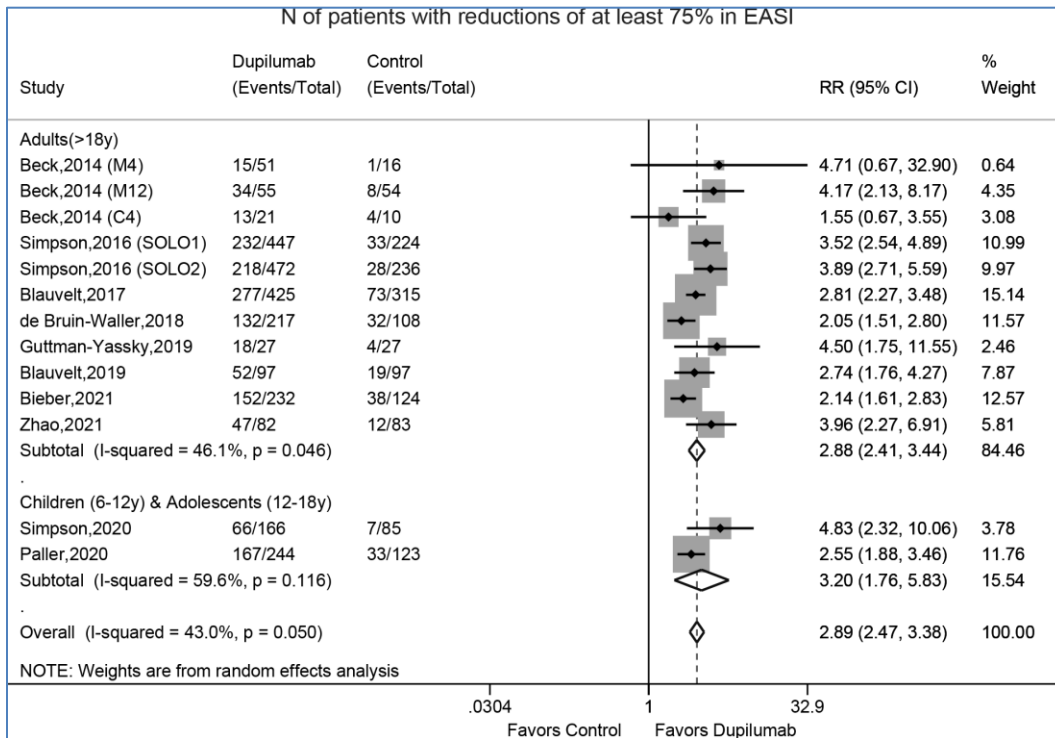
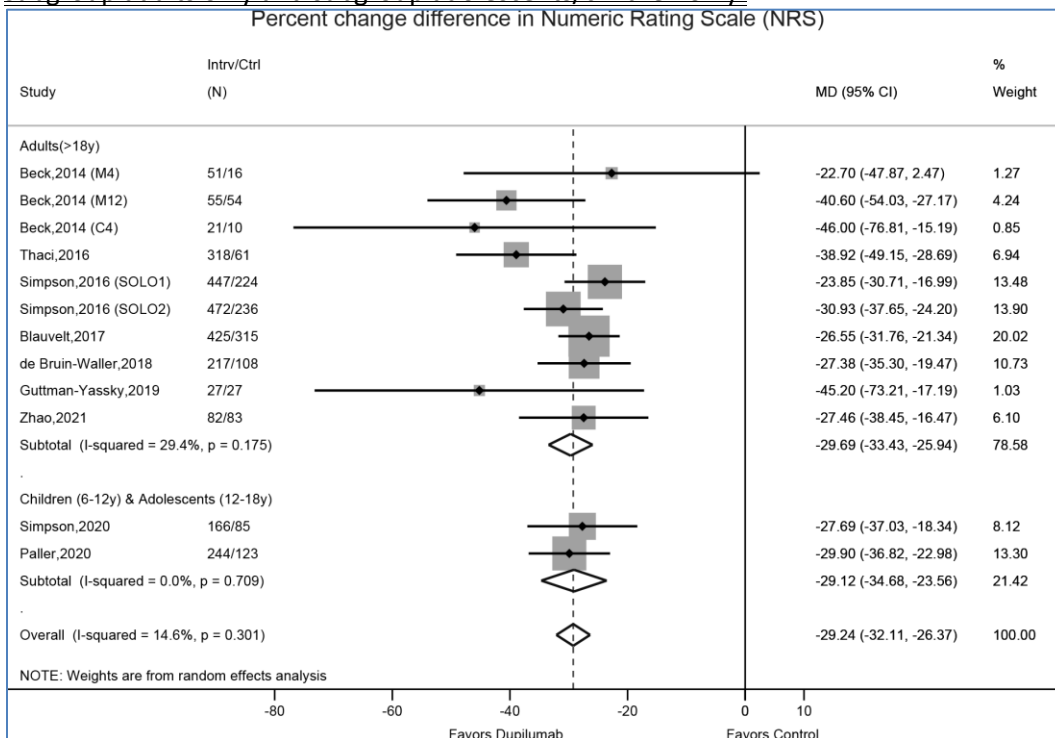
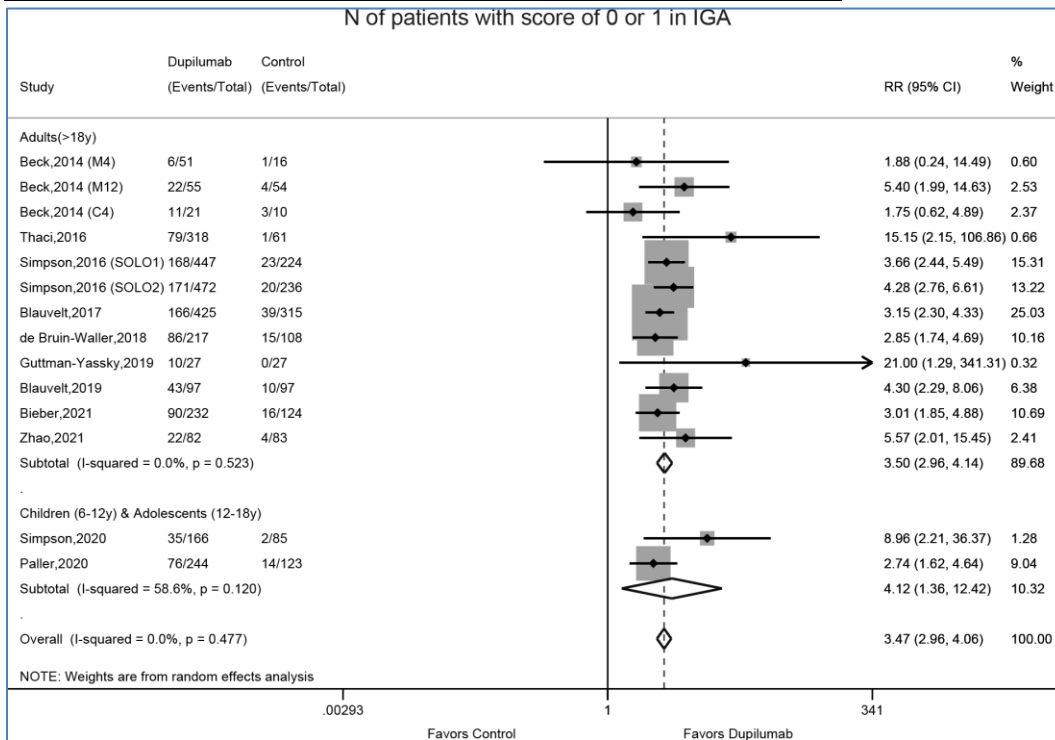


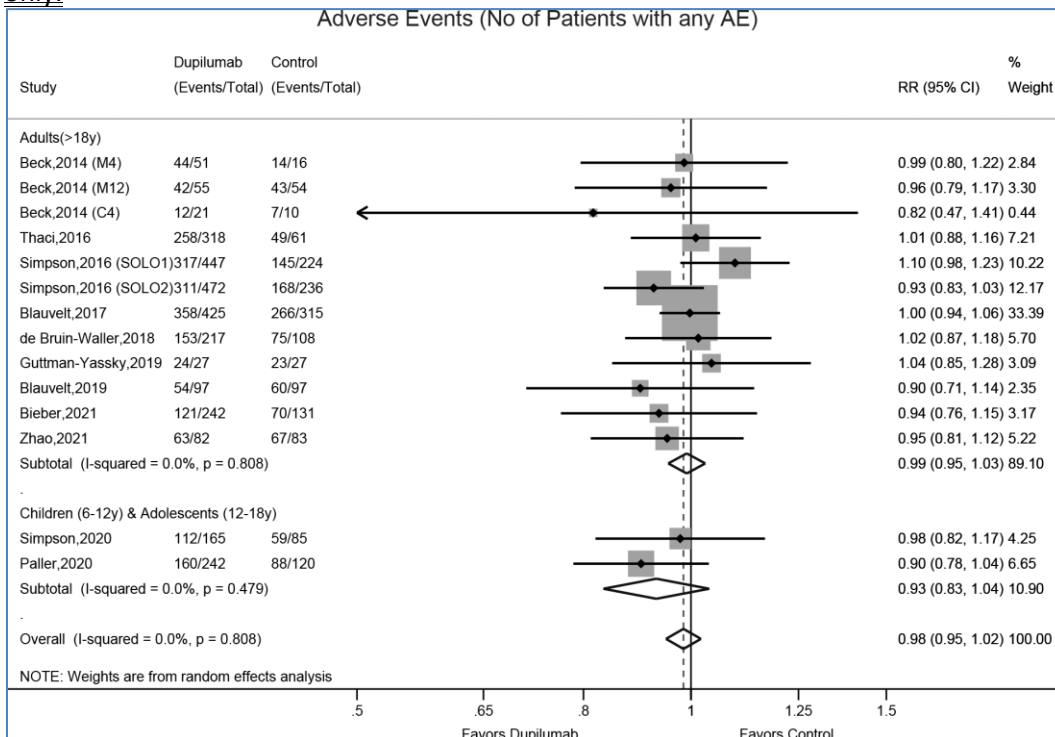
Figure 2. Forest plot of the meta-analysis for the percent change difference between groups after intervention in the pruritus Numeric Rating Scale (pNRS). Three estimates were generated: Overall, subgroup adults only and subgroup adolescents/children only.



Forest plot of the meta-analysis of the number of patients succeeding a score less or equal to 1 in Investigator's Global Assessment (IGA) after intervention. Three estimates were generated: overall, subgroup adults only and subgroup adolescents/children only.



Forest plot of the meta-analysis for the number of patients presented any Adverse Events (AE). Three estimates were generated: overall, subgroup adults only and subgroup adolescents/children only.



Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this meta-analysis indicated that treatment with dupilumab improves the symptoms and quality of life of patients with moderate-to-severe AD with a safety profile comparable to placebo. Importantly, our findings support the efficacy and safety of dupilumab in the management of patients in all age groups. However, additional studies should be conducted in children, as the present evidence derived from a limited number of studies and thus, it may not be sufficient to produce robust results and lead to safe conclusion.

Kommentare zum Review

- *Keine Angaben zum Schweregrad der atop. Dermatitis*
- *Ausschließlich Placebovergleiche*

Wu S et al., 2022 [27].

Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

We conducted this meta-analysis to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate-to-severe AD.

Methodik

Population:

- Patients diagnosed with moderate-to-severe AD

Intervention:

- Dupilumab

Komparator:

- Placebo or any other treatment

Endpunkte:

- Investigator's Global Assessment response (IGA), Eczema Area and Severity Index (EASI), the pruritus numeric rating scale (NRS), percent BSA affected with AD, Dermatology Life Quality Index (DLQI) and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Articles published between 1975 and March 2021 (PubMed, Web of Science, and Embase)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=11 RCTs (n=4094)

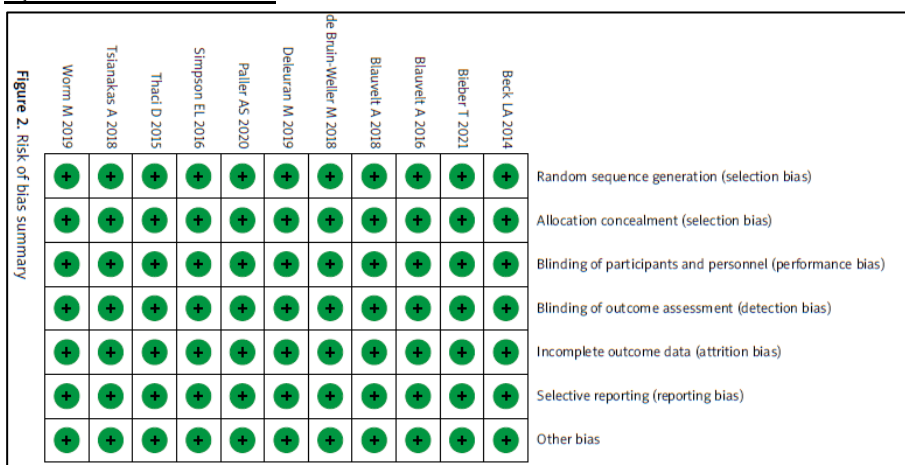
Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Baseline characteristics of patients in the trials included in the meta-analysis

Study	Country	Treatment regimen	Dosing	No. of patients	Treatment duration
Paller AS [26]	China	Dupilumab	300 mg q4w, 200/300 mg q2w	84	16 weeks
		Placebo		85	
Simpson EL [27]	USA	Dupilumab	300 mg qw, 300 mg q2w	447	16 weeks
		Placebo		224	
Blauvelt A [28]	USA	Dupilumab + TCS	300 mg qw, 300 mg q2w	425	52 weeks
		Placebo + TCS		315	
Blauvelt A [29]	USA	Dupilumab	300 mg qw	97	16 weeks
		Placebo		97	
de Bruin-Weller M [30]	Netherlands	Dupilumab + TCS	300 mg qw, 300 mg q2w	217	16 weeks
		Placebo + TCS		108	
Deleuran M [31]	Denmark	Dupilumab	300 mg qw	249	76 weeks
		Placebo		398	
Worm M [32]	Germany	Dupilumab	300 mg qw/q2w, 300 mg q4w, 300 mg q8w	339	36 weeks
		Placebo		83	
Tsianakas A [33]	Germany	Dupilumab	300 mg qw	32	12 weeks
		Placebo		32	
Beck LA [34]	USA	Dupilumab	300 mg qw	55	16 weeks
		Placebo		54	
Thaci D [35]	Germany	Dupilumab + TCS	300 mg qw, 300 mg, q2w, 300 mg q4w, 200 mg qw, 200 mg q2w, 100 mg q4w	318	16 weeks
		Placebo + TCS		61	
Bieber T	Germany	Dupilumab	200 mg q2w	243	12 weeks
		Placebo		131	

SD – standard deviation.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Pooled estimate showed that dupilumab significantly improved the mean change in the Eczema Area and Severity Index (EASI) score (SMD = -10.90, 95% CI: -12.13, -9.68; p<0.001), percentage of body surface area (BSA) affected (SMD = -10.87, 95% CI: -13.04, -8.70; p<0.001), pruritus numeric rating scale (NRS) scores (SMD = -9.29, 95% CI: -

10.34, -8.25 ; $p < 0.001$), and Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores (SMD = -9.66 , 95% CI: -11.50 , -7.82 ; $p < 0.001$).

- In addition, dupilumab was associated with a significantly higher Investigator's Global Assessment (IGA) response (RR = 3.57, 95% CI: 2.53, 5.03; $p < 0.001$). The overall incidence of adverse events was comparable between dupilumab and other treatments (RR = 1.00, 95% CI: 0.96, 1.03; $p = 0.832$). However, the injection-site reaction, headache and conjunctivitis were more frequently seen in patients treated with dupilumab.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings provided evidence that dupilumab was an effectively targeted biologic therapy in the treatment of patients with moderate-to-severe AD because it ameliorated the signs and symptoms of AD and improved health-related quality of life. Moreover, its safety was acceptable. Considering the potential limitations in this study, more large-scale RCTs are needed to verify our findings.

Ayen-Rodríguez A et al., 2022 [3].

Long-Term Effectiveness and Safety of Biologic and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review

Fragestellung

The long-term efficacy and safety of biological and JAK inhibitors in moderate to severe atopic dermatitis, currently approved by the EMA (Dupilumab, Tralokinumab, Baricitinib, Abrocitinib and Upadacitinib)

Methodik

Population:

- adult population (over 18 years of age) with moderate to severe atopic dermatitis
- Drugs with RCTs including both adults and adolescents (≥ 12 years) were also included

Intervention:

- k.A.

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- The two primary outcomes analyzed were: (a) the number of patients achieving at least a 75% reduction from baseline on the EASI scale (EASI 75) at 48–60 weeks; and (b) the number of patients who reached IGA 0 (fully cleared patients) or IGA 1 (almost cleared patients).
- Secondary outcomes included the number of patients who achieved (a) a reduction in at least 90% from baseline on the EASI scale (EASI 90) at 48–60 weeks; (b) an improvement of at least 4 points on the NRS itch scale; (c) the number of patients who experienced at least one AE; (d) the number of patients who experienced at least one SAE.

Recherche/Suchzeitraum:

- three databases (MEDLINE and EMBASE and the Cochrane Central Register), veröffentlicht zwischen Jan. 2000 bis April 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Assessment Tool (ROB-2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=7 RCTs

Charakteristika der Population/Studien:

- Among the selected RCTs, three evaluated the use of Upadacitinib and two evaluated tralokinumab, while dupilumab and baricitinib were evaluated in a single RCT, respectively.

Publication Data			Study Design					Study Arm Baseline Characteristics									
Study ID	Year	Phase	Agent	Dosing, Schedule, Route	n	Males n (%)	Age Mean/Median	Adolescent (12-17 years) n (%)	Race (White) n (%)	Disease Duration Years Mean/Median	Basal EASI Score Mean/Median	Basal BSA % Mean/Median	Basal SCORAD Score Mean/Median	Weekly WP-NRS Score Mean/Median	vIGA-AD Score = 4 n (%)	DLQI Score Mean/Median	
LIBERTY AD CHRONOS* [10]	2017	3	Placebo + TCS	QW sc	315	193 (61.3)	34.0 (25.0-45.0)	0	208 (66.0)	26.0 (17.0-38.0)	29.6 (22.2-40.8)	55.0 (40.0-75.0)	64.1 (55.9-76.1)	7.6 (6.3-8.6)	147 (46.6)	14.0 (9.0-20.0)	
			Dupilumab + TCS	300 mg Q2W sc	106	62 (58.5)	40.5 (28.0-49.0)	0	74 (69.8)	28.0 (20.0-44.0)	30.9 (22.3-41.6)	58.8 (43.5-78.5)	69.7 (60.4-79.8)	7.7 (6.6-8.5)	53 (50.0)	13.5 (8.0-20.0)	
			Dupilumab + TCS	300 mg QW sc	319	191 (59.9)	34.0 (25.0-45.0)	0	208 (65.2)	26.0 (18.0-39.0)	29.0 (21.6-40.7)	52.0 (36.0-71.5)	65.3 (55.2-76.3)	7.4 (6.0-8.6)	147 (46.1)	14.0 (8.0-20.0)	
ECZTRA-1* [11]	2020	3	Placebo	Q2W sc	199	123 (61.8)	37.0 (26.0-49.0)	0	138 (69.3)	28.0 (18.0-41.0)	30.3 (22.0-41.5)	52.5 (31.0-77.0)	70.8 (63.8-81.0)	7.9 (6.9-8.7)	102 (51.3)	16.0 (13.0-22.0)	
			Tralokinumab	300 mg Q2W sc	603	351 (58.2)	37.0 (27.0-48.0)	0	426 (70.6)	27.0 (19.0-38.0)	28.2 (21.3-40.0)	50.0 (33.0-70.0)	69.2 (61.5-79.1)	7.9 (6.7-8.9)	305 (50.6)	17.0 (12.0-22.0)	
ECZTRA-2* [11]	2020	3	Placebo	Q2W sc	201	114 (56.7)	30.0 (23.0-46.0)	0	123 (61.2)	25.0 (18.0-36.0)	29.6 (20.6-41.4)	50.0 (31.0-74.0)	69.9 (61.9-79.1)	8.1 (7.1-9.0)	101 (50.2)	18.0 (12.5-24.0)	
			Tralokinumab	300 mg Q2W sc	593	359 (60.5)	34.0 (25.0-48.0)	0	374 (63.1)	25.5 (17.0-39.0)	28.2 (19.8-40.8)	50.0 (31.0-74.0)	69.5 (60.5-79.1)	8.0 (7.0-9.0)	286 (48.2)	18.0 (13.0-23.0)	
BREEZE-AD3** [12]	2021	3	Baricitinib	2 mg QD oral	54	28 (51.9)	32.8 (12.7)	0	45 (83.3)	19.2 (11.8)	24.9 (8.7)	NR	62.2 (12.0)	6.1 (2.2)	18 (33.3)	NR	
			Baricitinib	4 mg QD oral	70	42 (60.0)	36.7 (15.5)	0	47 (67.1)	23.2 (16.8)	28.1 (10.6)	NR	63.4 (12.3)	6.5 (2.1)	22 (31.4)	NR	
			Placebo	QD oral	304	178 (58.6)	34.3 (12-75)	40 (13.2)	225 (74.0)	24.3 (15.2)	30.3 (13.0)	48.6 (23.1)	NR	7.1 (1.6)	163 (53.6)	16.3 (7.0)	
AD Up**,*** [13]	2021	3	Upadacitinib + TCS	15 mg QD oral	300	179 (59.7)	32.5 (13-74)	39 (13.0)	204 (68.0)	22.9 (13.9)	29.2 (11.8)	46.7 (21.6)	NR	7.1 (1.8)	157 (52.3)	16.4 (7.2)	
			Upadacitinib + TCS	30 mg QD oral	297	190 (64.0)	35.5 (12-72)	37 (12.5)	218 (73.4)	23.1 (16.1)	29.7 (11.8)	48.5 (23.1)	NR	7.4 (1.6)	157 (52.9)	17.1 (7.0)	
			Placebo	QD oral	281 [244]	144 (51.2)	34.4 (12-75)	40 (14.2)	182 (64.8)	21.3 (15.3)	28.8 (12.6)	45.7 (21.6)	66.1 (12.9)	7.3 (1.7)	122 (44.5)	17.0 (6.8)	
Measure Up 1**,*** [14]	2022	3	Upadacitinib + TCS	15 mg QD oral	281	157 (55.9)	34.1 (12-74)	42 (14.9)	182 (64.8)	20.5 (15.9)	30.6 (12.8)	48.5 (22.2)	68.2 (12.6)	7.2 (1.6)	127 (45.2)	16.2 (7.0)	
			Upadacitinib + TCS	30 mg QD oral	285	155 (54.4)	33.6 (12-75)	42 (14.7)	191 (67.0)	20.4 (14.3)	29.0 (11.1)	47.0 (22.0)	67.3 (12.5)	7.3 (1.5)	131 (46.0)	16.4 (7.0)	
			Placebo	QD oral	278 [241]	154 (55.4)	33.4 (13-71)	36 (12.9)	195 (70.1)	21.1 (13.6)	29.1 (12.1)	47.6 (22.7)	67.9 (12.1)	7.3 (1.6)	153 (55.0)	17.1 (7.2)	
Measure Up 2**,*** [14]	2022	3	Upadacitinib + TCS	15 mg QD oral	276	155 (56.2)	33.3 (12-74)	33 (12.0)	184 (66.7)	18.8 (13.3)	28.6 (11.7)	45.1 (22.4)	66.6 (12.5)	7.2 (1.6)	150 (54.3)	16.9 (7.0)	
			Upadacitinib + TCS	30 mg QD oral	282	162 (57.4)	34.1 (12-75)	35 (12.4)	198 (70.2)	20.8 (14.3)	29.7 (12.2)	47.0 (23.2)	66.7 (13.0)	7.3 (1.6)	156 (55.3)	16.7 (6.9)	

Table 2 Data are expressed as n (%), median (IQR = interquartile range) * or mean (SD = standard deviation) ** or mean (range) ***. Every 2 weeks, QD = once daily, sc = subcutaneous administration. NR = not reported. EASI = Eczema Area and Severity Index. BSA = body surface area. SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis. WP-NRS = Worst Pruritus Numerical Rating Scale. vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis. DLQI = Dermatology Life Quality Index. Note that the number of patients in the placebo group at the start of the trials in Measure Up 1 (n = 281) and Measure Up 2 (n = 241) is different from the final sample used to assess efficacy and safety (244 and 241, respectively). However, the baseline patient characteristics listed in this table refer to the baseline sample of each study.

Qualität der Studien:

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Dupilumab: Blauvelt et al. 2017	+	+	+	+	+	+
Tralokinumab: Wollenberg et al. 2021	+	+	+	+	+	+
Baricitinib: Silverberg et al. 2021	+	-	+	-	+	-
Upadacitinib: Reich et al. 2021	-	-	+	+	+	-
Upadacitinib: Simpson et al. 2022	-	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Studienergebnisse:

- Regarding efficacy, the best results are obtained with Upadacitinib 30 mg (84.7% (77.3–92.1)) at 52 weeks, slightly improving its results when TCS is added (84.9% (80.3–89.5)). These results are replicated in the measurement of vIGA 0/1 for Updacitinib 30 mg + TCS, where 65.5% (55.7–75.2) of patients maintain it at 52 weeks.
- Of the four drugs, no long-term safety results have been reported for baricitinib. In relation to the safety findings, there were no significant differences in the dropout rates for this reason in the remaining three drugs.

- In all the included studies, the treatment response has been evaluated by determining the EASI75 and IGA0/1. Upadacitinib and dupilumab provided clinically superior efficacy on both parameters. Concomitant use of TCS was allowed in these RCTs. In the SR and NMA carried out, the best efficacy data (EASI75, 52w) are obtained by Upadacitinib 30 mg + TCS, being the main combination that we would use in real clinical practice. These results are confirmed in the percentage of patients who reach and maintain vIGA 0/1 at 52 weeks. Dupilumab and Tralokinumab data are also highly satisfactory.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Today, different therapeutic options for AD patients can be prescribed. Individualizing the treatment allows for better therapeutic consistency, in addition to being cost-efficient to avoid primary therapeutic failures. The results of the present SR may provide us with a useful basis for the preparation of management guidelines for the use of new generation therapies in moderate to severe atopic dermatitis.

Kommentare zum Review

- *Keine separate Auswertung nach Alter*

3.3 Leitlinien

Agache I et al. 2021 [1].

The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)

EAACI Biologicals Guidelines – dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- “The current EAACI guideline for the use of dupilumab in AD is focussed only on treatment with dupilumab for AD. It does not address any topics related to AD diagnosis, concurrent treatment or monitoring adherence.”
- “The EAACI Guideline for the use of dupilumab in AD is not intended to impose a standard of care. Instead, it provides the framework for rational decisions for the use of dupilumab in AD by HCPs, patients, third-party payers, institutional review committees and other stakeholders.”

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft nicht zu (Darlegung von Interessenskonflikten erwähnt, Daten sind allerdings nicht verfügbar)
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- Kein Datum benannt, aktuellste Quelle aus dem Jahr 2020

LoE/ GoR

- A strong recommendation was made in favour of an intervention when the GDG was certain that the desirable consequences outweighed the undesirable consequences.
- A conditional recommendation was provided if there were reasons for uncertainty on the benefit-risk profile, especially for low or very low quality of evidence. The underlying values and preferences played a key role in formulating recommendations.
- As the key target audience of this EAACI Guideline are HCPs and the patients they treat, the perspective chosen when formulating recommendations was mainly that of the HCPs and of the patient, although the health systems perspective was also evaluated, as per WHO recommendations for guidelines development.⁶² Recommendations are formulated separate by outcome.
- The recommendations formulated in this guideline should be used following the GRADE interpretation
- Where no evidence was available the GDG formulated expert-based recommendations.

Sonstige methodische Hinweise

- For the purpose of the SR⁴⁹ that informed the recommendations, the AD population was defined as patients (≥12 years or older) with confirmed diagnosis of moderate-to-severe AD. Moderate-to-severe disease was defined as an Investigator's Global Assessment (IGA) score of three or higher at baseline or an Eczema Area and Severity Index (EASI) score of 12 or higher at baseline.
- For the recommendations, the population was defined as in the clinical trials that informed the regulatory approval.

Empfehlungen

Box 1 Recommendation for dupilumab treatment in adults and in the paediatric population 12-17 years old with uncontrolled atopic dermatitis		
1. Dupilumab is recommended in adults and in the paediatric population 12-17 years old with atopic dermatitis' to:	Reduce disease activity as reflected by SCORAD, EASI, IGA	Strong recommendation
	Reduce rescue** and background*** medication	Strong recommendation
	Improve quality of life	Strong recommendation
2. Dupilumab has demonstrated a good safety profile however drug-related AEs should be periodically monitored		Conditional recommendation

*population: moderate-to-severe AD not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable
 **Rescue refers to 'on demand'
 ***Background medication includes systemic and topical treatment

Accumulating experience with dupilumab treatment for AD confirmed its effectiveness and safety, by reducing AD severity, reliever and background medication, and improving QoL, both in the paediatric population 12–17 years old and in adults.⁶⁸⁻⁷⁷

Box 3 Recommendation for dupilumab in adults and 12-17 years old patients with both AD associated with other T2 allergic diseases or other co-morbidities	
Dupilumab may be of particular benefit in adults and 12-17 years old patients with both AD associated with other T2 diseases (asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, eosinophilic esophagitis)	Conditional recommendation, expert opinion based

The GDG evaluated the evidence for dupilumab efficacy in AD associated with other T2 diseases or other co-morbidities not included in the SR (Table S2) and formulated a conditional recommendation, expert opinion based on the efficacy of dupilumab in patients with AD and other T2 co-morbidities (Box 3). Emerging evidence on the associations between AD and alopecia areata,⁷⁹⁻⁸¹ may also need to be considered, when considering treatments for patients with both

Referenzen:

49. Agache I, Song Y, Posso M, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy*. 2021;76:45-58. <https://doi.org/10.1111/all.14510>
68. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016;387(10013):40-52.
69. Thaçi D, L Simpson E, Deleuran M, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci*. 2019;94:266-275.

70. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335-2348.
71. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10086):2287-2303.
72. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo- controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083-1101.
73. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *AMA Dermatol.* 2019;156(1):44-56.
74. Blauvelt A, Rosmarin D, Bieber T, et al. Improvement of atopic dermatitis with dupilumab occurs equally well across different anatomical regions: data from phase III clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):196-197.
75. Alexis AF, Rendon M, Silverberg JI, et al. Efficacy of Dupilumab in Different Racial Subgroups of Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Three Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(8):804-813.
76. Worm M, Simpson EL, Thaci D, et al. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2019;156(2):131-143.
77. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol* 2020.
79. Glickman JW, Dubin C, Renert-Yuval Y, et al. Cross-sectional study of blood biomarkers of patients with moderate to severe alopecia areata reveals systemic immune and cardiovascular biomarker dysregulation [published online ahead of print, 2020 May 4]. *J Am Acad Dermatol.* 2020;S0190-9622(20)30759-3.
80. Kridin K, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E, Cohen AD. Alopecia Areata Is Associated with Atopic Diathesis: Results from a Population-Based Study of 51,561 Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1323-1328.
81. Drucker AM, Thompson JM, Li WQ, et al. Incident alopecia areata and vitiligo in adult women with atopic dermatitis: Nurses' Health Study 2. *Allergy* 2017;72(5):831-834.

Berth-Jones J et al., 2019 [4].

British Association of Dermatologists

British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018

Leitlinienorganisation/Fragestellung

„[...] to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the safe and effective use of oral ciclosporin in the field of dermatology. The document aims to

- Offer an appraisal of all relevant literature since 1970 focusing on any key developments
- Address important, practical clinical questions relating to the primary guideline objective
- Provide guideline recommendations with some health economic implications, where appropriate
- Discuss potential developments and future directions“.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitlinie einer dermatologischen Fachgesellschaft, dadurch kein repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; Umgang mit dargelegten Interessenkonflikten jedoch unklar;
- Systematische Suche dargelegt, systematische Auswahl und Bewertung erwähnt, aber keine Details beschrieben;

- Keine Beschreibung von Konsensusprozessen; externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Leitlinie wurde vor Veröffentlichung durch die folgenden Fachgesellschaften begutachtet:
- British Dermatological Nursing Group, Primary Care Dermatological Society, Psoriasis and Psoriatic Arthritis Alliance, Psoriasis Association, Becet's Syndrome Society and National Eczema Society
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and Embase databases from January 1970 to February 2018
- Ohne Datum: Royal College of Physicians guidelines database, CINAHL and the Cochrane Library

LoE/ GoR

Levels of evidence

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias ³
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal ³
3	Nonanalytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

RCT, randomized controlled trial. ³Studies with a level of evidence '–' should not be used as a basis for making a recommendation.

Strength of recommendation

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Evidence drawn from a NICE technology appraisal A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

RCT, randomized controlled trial; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

Empfehlungen

Severe atopic dermatitis

Ciclosporin is a highly effective treatment for severe AD (level of evidence 1+; strength of recommendation A).

- A systematic review confirmed that 11 studies on the use of ciclosporin in AD consistently demonstrated efficacy.¹⁰⁶
- An additional review of 15 studies and a meta-analysis of 12 studies (which partially shared authorship with the aforementioned systematic review) concluded, somewhat more cautiously, that short-term use of ciclosporin can decrease the severity of atopic eczema in patients whose condition cannot be adequately controlled with conventional therapies. However, there was some evidence of publication bias, so these findings should be interpreted with caution. The effectiveness of ciclosporin is similar in adults

and children; however, tolerability may be better in children. There was insufficient data to evaluate the long-term effectiveness and safety of ciclosporin in patients with atopic eczema.¹⁰⁷

106 Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M. Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. Acta Derm Venereol 2007; 87:100–11.

107 Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21:606–19.

8.1 Children

- Ciclosporin can be used in children. Trials in AD show that it is effective and relatively well tolerated by children aged 2 years and older in short courses of 6 weeks, 6 to 12 weeks, and for periods of up to 1 year.^{142,144} (Level of evidence 1+; strength of recommendation A.)

Case reports about the use of ciclosporin in childhood psoriasis indicate that results are favourable.^{353–356} Ciclosporin has also been effective in several cases of generalized pustular psoriasis in children.^{357–364}

Goulden V et al., 2022 [9].

British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for narrowband ultraviolet B phototherapy 2022

Zielsetzung/Fragestellung

The overall objective of the guideline is to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the use of narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in adults, young people and children.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. scheduled for 2027.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search of the PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane and AMED databases was conducted to identify key articles on NB-UVB to 18 February 2021.
- An additional targeted literature search (for randomized controlled trials and systematic reviews) was conducted on 29 March 2022; no new publications were identified that would have materially affected the recommendations

LoE/ GoR

Table 1 Strength of recommendation ratings

Strength	Wording	Symbol	Definition
Strong recommendation for the use of an intervention	'Offer' (or similar, e.g. 'use', 'provide', 'take', 'investigate' etc.)	↑↑	Benefits of the intervention outweigh the risks; most patients would choose the intervention while only a small proportion would not; for clinicians, most of their patients would receive the intervention; for policymakers, it would be a useful performance indicator
Weak recommendation for the use of an intervention	'Consider'	↑	Risks and benefits of the intervention are finely balanced; most patients would choose the intervention, but many would not; clinicians would need to consider the pros and cons for the patient in the context of the evidence; for policymakers it would be a poor performance indicator where variability in practice is expected
No recommendation		⊖	Insufficient evidence to support any recommendation
Strong recommendation against the use of an intervention	'Do not offer'	↓↓	Risks of the intervention outweigh the benefits; most patients would not choose the intervention while only a small proportion would; for clinicians, most of their patients would not receive the intervention

Empfehlungen: Ekzema

- R16 (↑↑) Offer NB-UVB as first-line phototherapy to people with eczema who have an inadequate response to topical therapy alone, prior to offering systemic immunosuppression or immunomodulation therapies, including PUVA.
- R17 (GPP) Emollients and, if necessary, short-term intermittent topical corticosteroids should continue to be used during a course of phototherapy for eczema.
- R18 (GPP) Stabilize severe, acute flares of eczema prior to commencing NB-UVB therapy by optimizing topical therapy, the use of systemic corticosteroids and/or antibiotics as appropriate.
- R19 (GPP) Consider adding NB-UVB to methotrexate or another suitable systemic immunomodulatory medication (avoid with ciclosporin, mycophenolate, azathioprine and tacrolimus) as a short-term rescue therapy to control flares, if eczema is normally well controlled on these treatments.

NICE, 2007 [14,15].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years.

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing atopic eczema in children under 12.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Last Update: 02.03.2021

LoE/GoR

- Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "“To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.” Interventionen werden mittels GRADE-Methodik bewertet und in SoF-Tabellen dargestellt.

Recommendations

Stepped approach to management

- 1.5.1.1 Healthcare professionals should use a stepped approach for managing atopic eczema in children. This means tailoring the treatment step to the severity of the atopic eczema. Emollients should form the basis of atopic eczema management and should always be used, even when the atopic eczema is clear. Management can then be stepped up or down, according to the severity of symptoms, with the addition of the other treatments listed in table 2.

Table 2 Stepped treatment options

Mild atopic eczema	<ul style="list-style-type: none"> • Emollients • Mild potency topical corticosteroids
Moderate atopic eczema	<ul style="list-style-type: none"> • Emollients • Moderate potency topical corticosteroids • Topical calcineurin inhibitors • Bandages
Severe atopic eczema	<ul style="list-style-type: none"> • Emollients • Potent topical corticosteroids • Topical calcineurin inhibitors • Bandages • Phototherapy • Systemic therapy

- 1.5.1.3 Treatment for flares of atopic eczema in children should be started as soon as signs and symptoms appear and continued for approximately 48 hours after symptoms subside.

Emollients

- 1.5.1.4 Healthcare professionals should offer children with atopic eczema a choice of unperfumed emollients to use every day for moisturising, washing and bathing. This should be suited to the child's needs and preferences, and may include a combination of products or one product for all purposes. Leave-on emollients should be prescribed in large quantities (250 g to 500 g weekly) and easily available to use at nursery, pre-school or school.
- 1.5.1.5 Healthcare professionals should inform children with atopic eczema and their parents or carers that they should use emollients in larger amounts and more often than

other treatments. Emollients should be used on the whole body both when the atopic eczema is clear and while using all other treatments.

- 1.5.1.6 Healthcare professionals should inform children with atopic eczema and their parents or carers that they should use emollients and/or emollient wash products instead of soaps and detergent-based wash products.
- 1.5.1.7 Healthcare professionals should advise parents or carers of children aged under 12 months with atopic eczema to use emollients and/or emollient wash products instead of shampoos for the child. If shampoo is used for older children with atopic eczema it should be unperfumed and ideally labelled as being suitable for eczema; washing the hair in bath water should be avoided.
- 1.5.1.8 Healthcare professionals should show children with atopic eczema and their parents or carers how to apply emollients, including how to smooth emollients onto the skin rather than rubbing them in.
- 1.5.1.9 Healthcare professionals should offer an alternative emollient if a particular emollient causes irritation or is not acceptable to a child with atopic eczema.
- 1.5.1.10 Healthcare professionals should review repeat prescriptions of individual products and combinations of products with children with atopic eczema and their parents or carers at least once a year to ensure that therapy remains optimal.
- 1.5.1.11 Where emollients (excluding bath emollients) and other topical products are used at the same time of day to treat atopic eczema in children, the different products should ideally be applied one at a time with several minutes between applications where practical. The preferences of the child and parents or carers should determine which product should be applied first.

Topical corticosteroids

- 1.5.1.12 Healthcare professionals should discuss the benefits and harms of treatment with topical corticosteroids with children with atopic eczema and their parents or carers, emphasising that the benefits outweigh possible harms when they are applied correctly.
- 1.5.1.13 The potency of topical corticosteroids should be tailored to the severity of the child's atopic eczema, which may vary according to body site. They should be used as follows:
 - use mild potency for mild atopic eczema
 - use moderate potency for moderate atopic eczema
 - **use potent for severe atopic eczema**
 - use mild potency for the face and neck, except for short-term (3 to 5 days) use of moderate potency for severe flares
 - use moderate or potent preparations for short periods only (7 to 14 days) for flares in vulnerable sites such as axillae and groin
 - do not use very potent preparations in children without specialist dermatological advice.
- 1.5.1.15 It is recommended that where more than 1 alternative topical corticosteroid is considered clinically appropriate within a potency class, the drug with the lowest acquisition cost should be prescribed, taking into account pack size and frequency of application.
- 1.5.1.16 Healthcare professionals should inform children with atopic eczema and their parents or carers that they should only apply topical corticosteroids to areas of active atopic eczema (or eczema that has been active within the past 48 hours – see recommendation 1.5.1.3), which may include areas of broken skin.

- 1.5.1.17 Healthcare professionals should exclude secondary bacterial or viral infection if a mild or moderately potent topical corticosteroid has not controlled the atopic eczema within 7 to 14 days. In children aged 12 months or over, potent topical corticosteroids should then be used for as short a time as possible and in any case for no longer than 14 days. They should not be used on the face or neck. If this treatment does not control the atopic eczema, the diagnosis should be reviewed and the child referred for specialist dermatological advice.
- 1.5.1.18 Potent topical corticosteroids should not be used in children aged under 12 months without specialist dermatological supervision.
- 1.5.1.20 Healthcare professionals should consider treating problem areas of atopic eczema with topical corticosteroids for 2 consecutive days per week to prevent flares, instead of treating flares as they arise, in children with frequent flares (2 or 3 per month), once the eczema has been controlled. This strategy should be reviewed within 3 months to 6 months to assess effectiveness.
- 1.5.1.21 A different topical corticosteroid of the same potency should be considered as an alternative to stepping up treatment if tachyphylaxis to a topical corticosteroid is suspected in children with atopic eczema.

Topical calcineurin inhibitors

- 1.5.1.22 Topical tacrolimus and pimecrolimus are not recommended for the treatment of mild atopic eczema or as first-line treatments for atopic eczema of any severity.
- 1.5.1.23 Topical tacrolimus is recommended, within its licensed indications, as an option for the second-line treatment of moderate to severe atopic eczema in adults and children aged 2 years and older that has not been controlled by topical corticosteroids (see recommendation 1.5.1.25), where there is a serious risk of important adverse effects from further topical corticosteroid use, particularly irreversible skin atrophy.
- 1.5.1.24 Pimecrolimus is recommended, within its licensed indications, as an option for the second-line treatment of moderate atopic eczema on the face and neck in children aged 2 years to 16 years that has not been controlled by topical corticosteroids (see recommendation 1.5.1.25), where there is a serious risk of important adverse effects from further topical corticosteroid use, particularly irreversible skin atrophy.
- 1.5.1.25 For the purposes of this guidance, atopic eczema that has not been controlled by topical corticosteroids refers to disease that has not shown a satisfactory clinical response to adequate use of the maximum strength and potency that is appropriate for the patient's age and the area being treated.
- 1.5.1.26 It is recommended that treatment with tacrolimus or pimecrolimus be initiated only by physicians (including general practitioners) with a special interest and experience in dermatology, and only after careful discussion with the patient about the potential risks and benefits of all appropriate second-line treatment options.
- 1.5.1.27 Healthcare professionals should explain to children with atopic eczema and their parents or carers that they should only apply topical calcineurin inhibitors to areas of active atopic eczema, which may include areas of broken skin.
- 1.5.1.28 Topical calcineurin inhibitors should not be used under occlusion (bandages and dressings) for treating atopic eczema in children without specialist dermatological advice.
- 1.5.1.29 For facial atopic eczema in children that requires long-term or frequent use of mild topical corticosteroids, consider stepping up treatment to topical calcineurin inhibitors.

Dry bandages and medicated dressings including wet wrap therapy

- 1.5.1.30 Occlusive medicated dressings and dry bandages should not be used to treat infected atopic eczema in children.
- 1.5.1.31 Localised medicated dressings or dry bandages can be used with emollients as a treatment for areas of chronic lichenified (localised skin thickening) atopic eczema in children.
- 1.5.1.32 Localised medicated dressings or dry bandages with emollients and topical corticosteroids can be used for short-term treatment of flares (7 to 14 days) or areas of chronic lichenified atopic eczema in children.
- 1.5.1.33 Whole-body (limbs and trunk) occlusive dressings (including wet wrap therapy) and whole-body dry bandages (including tubular bandages and garments) should not be used as first-line treatment for atopic eczema in children and should only be initiated by a healthcare professional trained in their use.
- 1.5.1.34 Whole-body (limbs and trunk) occlusive dressings (including wet wrap therapy) with topical corticosteroids should only be used to treat atopic eczema in children for 7 to 14 days (or for longer with specialist dermatological advice), but can be continued with emollients alone until the atopic eczema is controlled.

Antihistamines

- 1.5.1.35 Oral antihistamines should not be used routinely in the management of atopic eczema in children.
- 1.5.1.36 Healthcare professionals should offer a 1-month trial of a non-sedating antihistamine to children with severe atopic eczema or children with mild or moderate atopic eczema where there is severe itching or urticaria. Treatment can be continued, if successful, while symptoms persist, and should be reviewed every 3 months.
- 1.5.1.37 Healthcare professionals should offer a 7- to 14-day trial of an age-appropriate sedating antihistamine to children aged 6 months or over during an acute flare of atopic eczema if sleep disturbance has a significant impact on the child or parents or carers. This treatment can be repeated during subsequent flares if successful.

Phototherapy and systemic treatments

- 1.5.1.50 Healthcare professionals should consider phototherapy or systemic treatments for the treatment of severe atopic eczema in children when other management options have failed or are inappropriate and where there is a significant negative impact on quality of life. Treatment should be undertaken only under specialist dermatological supervision by staff who are experienced in dealing with children.
- 1.5.1.51 Phototherapy or systemic treatments should only be initiated in children with atopic eczema after assessment and documentation of severity of atopic eczema and quality of life (see recommendation 1.2.1.1).

Wollenberg A et al., 2022 [8,25,26].

European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I & part II

Zielsetzung/Fragestellung

This first part of the guideline includes general information on its scope and purpose, the health questions covered, target users and a methods section. It also provides guidance on which patients should be treated with systemic therapies, as well as recommendations and detailed information on each systemic drug.

Part two of the guideline will address avoidance of provocation factors, dietary interventions, immunotherapy, complementary medicine, educational interventions, occupational and psychodermatological aspects, patient perspective and considerations for paediatric, adolescent, pregnant and breastfeeding patients.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; living systematic review by Drucker et al. was used.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- living systematic review by Drucker et al. was used.; last update 2022

Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2022;158: 523-532.

LoE

- Cochrane Risk of Bias tool

GoR

Table 3 Recommendation strengths – wording, symbols and interpretation and definition of certainty of evidence⁶

Strength	Wording	Symbols	Implications
Strong recommendation for the use of an intervention	‘We recommend . . .’	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make this choice.
Weak recommendation for the use of an intervention	‘We suggest . . .’	↑	We believe that most informed people would make this choice, but a substantial number would not.
No recommendation with respect to an intervention	‘We cannot make a recommendation with respect to . . .’	0	At the moment, a recommendation in favour of or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e.g. no reliable evidence available, conflicting outcomes)
Weak recommendation against the use of an intervention	‘We suggest against . . .’	↓	We believe that most informed people would make a choice against this intervention, but a substantial number would not.
Strong recommendation against the use of an intervention	‘We recommend against . . .’	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against this intervention.

High ⊙⊙⊙⊙: we are **very confident** that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Medium ⊙⊙⊙○: we are **moderately confident** in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

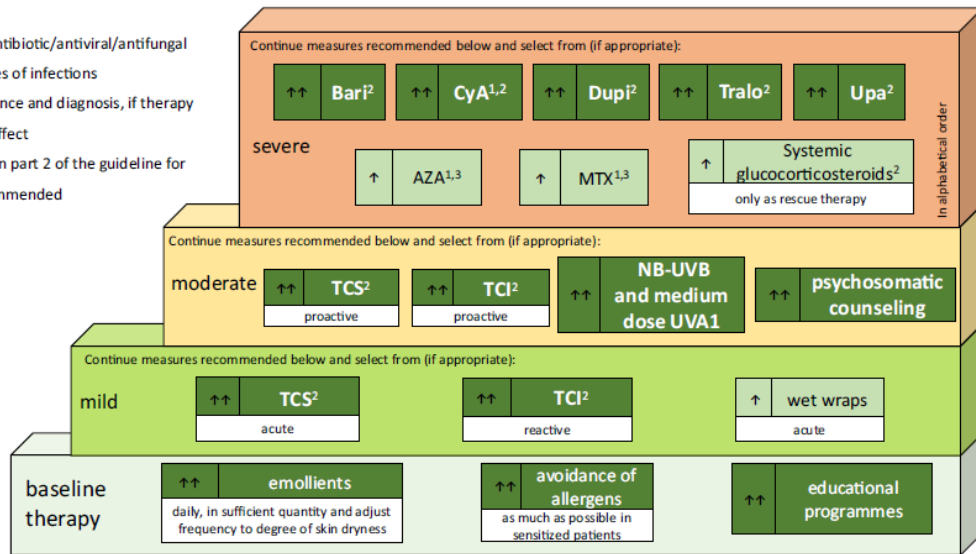
Low ⊙⊙○○: our **confidence in the effect estimate is limited**: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low ⊙○○○: we have **very little confidence** in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Empfehlungen: Erwachsene

Stepped-care plan for adults with atopic eczema

- Add antiseptic/antibiotic/antiviral/antifungal treatment in cases of infections
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to Table 2 in part 2 of the guideline for TCS classes recommended



¹ refer to guideline text for restrictions, ² licensed indication, ³ off-label treatment

↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention

For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline

Abro= abrocitinib; AZA=azathioprine; Bari=baricitinib; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Tralo=tralokinumab; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B

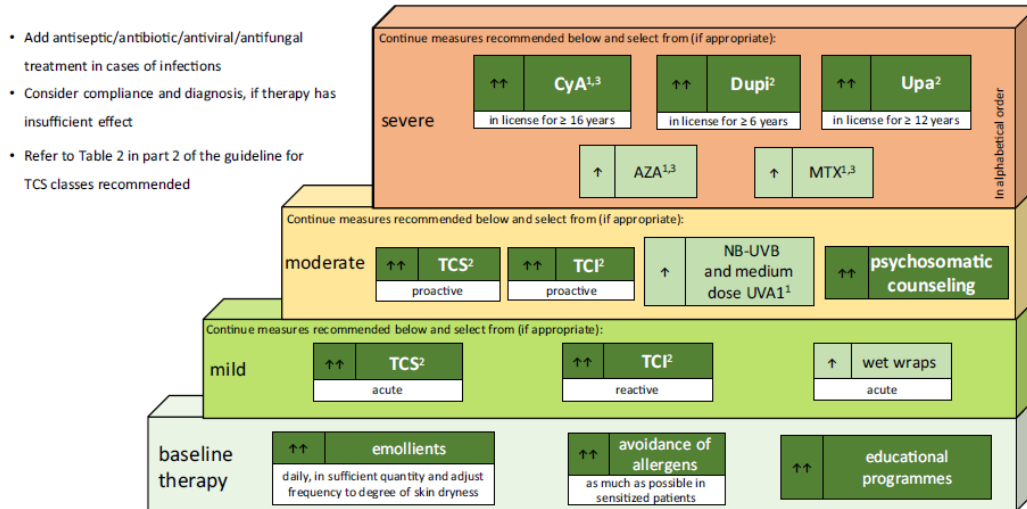
100% Agreement

Symbols	Implications (adapted from GRADE ¹)
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not.
0	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that choice.
	No recommendation.

Figure 1 Stepped-care plan for adults with AE.

Empfehlungen: Kinder und Jugendliche

Stepped-care plan for children and adolescents with atopic eczema



¹ refer to guideline text for restrictions, ² licensed indication, ³ off-label treatment
 ↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention
 For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline
 AZA=azathioprine; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Upa=upadacitinib;
 UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B



Symbols	Implications (adapted from GRADE ¹)
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not.
0	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that choice.
	No recommendation.

Figure 2 Stepped-care plan for children and adolescents with AE.

Table 4 General recommendations for systemic drugs in adult AE patients who are candidates for systemic treatment (for details see corresponding chapter)

Recommendation	Conventional systemic treatments			Biologics	Tralokinumab	JAK-inhibitors		Rescue therapy
	Ciclosporin	Methotrexate	Azathioprine	Dupilumab		Baricitinib	Upadacitinib	Systemic corticosteroids
Dose for adults ¹	licensed ≥ 16 years standard dosage adults: 2.5-5 mg/kg per day in two single doses	off-label; commonly used dosage adults: initial dose: 5-15 mg/ per week; maximum dose: 25 mg/ week	off-label; commonly used dosage adults: 1-3 mg/kg per day	licensed ≥ 6 years; adults: initially 600 mg s.c. day 1 followed by 300 mg Q2W	licensed for adults; initially 600 mg s.c. day 1 followed by 300 mg Q2W; consider Q4W dosing at week 16 in those achieving clear or almost clear skin	licensed for adults; dosage adults: 4 mg per day, reduction to 2 mg per day possible, depending on treatment response	licensed ≥ 12 years; dosage adults: 15 or 30 mg per day based on individual patient presentation; age ≥ 65: 15 mg per day; the lowest effective dose for maintenance should be considered	general licence for adults and children; dosage maximum: 1 mg/kg per day
Time to response (weeks) ²	1-2	8-12	8-12	4-6	4-8	1-2	1-2	1-2
Time to relapse (weeks, based on expert experience) ²	<2	>12	>12	>8	>8	<2	<2	<2
Monitoring	complete blood count, renal and liver profile, blood pressure,	complete blood count, renal and liver profile, PIIINP if available, screen for chronic infections	complete blood count, renal and liver profile, TPMT activity if available, screen for chronic infections	not required	not required	complete blood count, lipid profile, liver profile	complete blood count, lipid profile, liver profile	not required for short-term treatment, consider blood glucose and testing for adrenal gland suppression with high doses/ longer-term treatment
Selection of most relevant adverse events	serum creatinine ↑, blood pressure ↑	nausea, fatigue, liver enzymes ↑, myelotoxicity	gastrointestinal disturbances, idiosyncratic hypersensitivity reactions, hepatotoxicity, myelotoxicity	Conjunctivitis, upper respiratory tract infections, arthralgia	upper respiratory tract infections; conjunctivitis	upper respiratory tract infections, increase in LDL cholesterol, thrombocytosis, nausea and abdominal pain herpes virus infections, acne	upper respiratory tract infections, acne; headache, anaemia and neutropenia, CK elevation, increase in LDL cholesterol, nausea and abdominal pain herpes virus infections	skin atrophy, weight gain, sleep disturbance, mood changes, hyperglycaemia or new onset diabetes, peptic ulcers/ gastritis, osteoporosis

Symbols	Implications (adapted from GRADE ¹⁹)
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not.
○	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that choice.
	No recommendation.

¹SmPC, ²expert experience, ↑ rise, AE- atopic eczema; GL – guideline, LDL – low density lipoprotein, PIIINP - Procollagen III N-Terminal Propeptide, TPMT – Thiopurine-S-Methyltransferase

Empfehlungen: Systemic drugs in special AE population

Table 1 General recommendations for systemic drugs in special AE patient populations (for details see corresponding chapter)

	Conventional systemic treatments			Biologics	Tralokinumab	JAK-inhibitors		Rescue therapy
	Ciclosporin	Methotrexate	Azathioprine	Dupilumab		Baricitinib	Upadacitinib	Systemic corticosteroids
Children and adolescents with AE who are candidates for systemic treatment	↑↑	↑	↑	↑↑			↑↑	
Dose for children	licensed for ≥ 16 years commonly used dosage children: 2.5-5 mg/kg per day in two single doses	off-label; commonly used dosage children: 0.3-0.4 mg/kg per week	off-label; commonly used dosage children: 1-3 mg/kg per day	licensed for ≥ 6 years; age 6-11: from 15kg <60kg, initially 300 mg s.c. day 1 & 15 followed by 300 mg Q4W, when ≥60 kg, initially 600 mg s.c. day 1 followed by 300 mg Q2W age 12-17: <60 kg: initially 400 mg s.c. day 1 followed by 200 mg Q2W, when ≥60 kg: initially 600 mg s.c. day 1 followed by 300 mg Q2W	off-label	off-label	licensed for ≥ 12 years; age 12-17 (≥30 kg bw): 15 mg per day	general unspecific licence for children for steroid responsive skin disease dosage maximum: 1 mg/kg per day
Pregnancy (in candidates for systemic treatment)	↑	↓↓	↑	○		↓↓	↓↓	↑ prednisolone (0.5mg/kg/d) only as rescue therapy for acute flares
Breastfeeding	↓	↓	↓	○		↓	↓	↑ prednisolone (0.5mg/kg/d) only as rescue therapy for acute flares

¹SmPC; Q2W – once every 2 weeks

Symbols	Implications (adapted from GRADE ¹⁹)
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make this choice.
↑	We believe that most informed people would make this choice, but a substantial number would not.
○	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against this intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against this intervention.
	No recommendation.

Empfehlungen: Topical drugs








Table 2 General recommendations for topical drugs for treatment of atopic eczema (for details see corresponding chapter)

Overall recommendation	TCS ^{1†}		TCI ^{1†}	
	TCS class I and II	TCS class III and IV	Tacrolimus 0.1% Tacrolimus 0.03%	Pimecrolimus 1%
For further information see background text	class I not suitable for long-term proactive treatment; long-term proactive treatment only class II	acute flare; proactive treatment with TCS class III class IV not for long term daily treatment or head and neck; class IV not recommended for proactive treatment either	acute flare; long-term proactive treatment; especially in face, intertriginous sites, anogenital area	acute flare; especially in face, intertriginous sites, anogenital area
Most important side effects	skin atrophy telangiectasia striae distensae ecchymosis hypertrichosis perioral dermatitis	skin atrophy telangiectasia striae distensae ecchymosis hypertrichosis perioral dermatitis corticosteroid addiction syndrome suppression of adrenal function	initial warmth, tingling or burning	initial warmth, tingling or burning
	TCI class II and III are off label for proactive treatment		in label for proactive treatment	not suitable for proactive treatment
Special considerations				
Suitable for children > 2 to < 16 years of age	yes	yes	yes (0.03%) ²	yes ²
Suitable for babies < 2 years of age	yes	under specialist supervision	yes (0.03%) ¹	yes ² (from the age of three months)
Suitable during pregnancy	yes	yes	yes (0.03% & 0.1%) ¹	yes ¹
Suitable during breastfeeding	yes	yes	yes (0.03% & 0.1%) ¹	yes ¹
Suitable for pruritus	yes	yes	yes (0.03% & 0.1%)	yes







¹ off label use ² licensed use

Symbols	Implications (adapted from GRADE ¹⁸)
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make this choice.
↑	We believe that most informed people would make this choice, but a substantial number would not.
0	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against this intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against this intervention.
	No recommendation.


Empfehlungen: Basic emollients and moisturizers







<p>We recommend gentle cleansing and bathing procedures especially in acutely inflamed or superinfected skin in patients with AE.</p>	↑↑	<p>100% agreement  (18/18) Expert consensus</p>
<p>We suggest bathing in moderately warm water over a short duration of time in patients with AE.</p>	↑	<p>>75%  (17/19) Expert consensus</p>
<p>We suggest against the use of alkaline soaps in patients with AE.</p>	↓	<p>100% agreement  (19/19) Expert consensus</p>
<p>We suggest that patients with AE use body care products, for example gentle cleansers that do not contain potent irritants or relevant allergens.</p>	↑	<p>(19/19) Expert consensus</p>
<p>We recommend daily use of emollients, liberally and frequently for patients with AE, as basic treatment of the disturbed skin barrier function.</p>	↑↑	<p>>75%  (20/23) Expert consensus</p>
<p>We suggest using moisturizers with a hydrophilic formula in the summer and moisturizers with a higher lipid content in the winter in patients with AE.</p>	↑	<p>>75%  (15/18)¹ Expert consensus</p>
<p>¹ Abstention</p>		
<p>We recommend to apply emollients immediately after bathing or showering and soft pat drying ('soak and seal technique').</p>	↑↑	<p>100% agreement  (19/19) Expert consensus</p>
<p>We recommend the use of emollients as background treatment to prevent flares and to reduce the symptoms of AE.</p>	↑↑	<p>>75%  (18/19)¹ Expert consensus</p>
<p>¹ Abstention</p>		

Empfehlungen: Anti-inflammatory treatment

<p>We recommend the use of topical corticosteroids (TCS) as anti-inflammatory agents.</p>	<p>↑↑</p>	<p>>75%</p>  <p>(24/26) Expert consensus</p>
<p>We recommend the use of topical calcineurin inhibitors (TCI) as anti-inflammatory agents.</p>		
<p>We suggest using anti-inflammatory topical agents according to the fingertip unit rule.</p>	<p>↑</p>	<p>>75%</p>  <p>(23/26) Expert consensus</p>
<p>We suggest the use of wet wraps with diluted (see background text) or low potency topical corticosteroid in acute AE.</p>	<p>↑</p>	<p>>50%</p>  <p>(14/22) Expert consensus</p>
<p>We recommend TCS in AE especially for treatment of acute flares.</p>	<p>↑↑</p>	<p>100% agreement</p>  <p>(23/23) Expert consensus</p>
<p>We recommend to note and adequately address patients concerns or fears about corticosteroid side effects.</p>		
<p>We recommend using TCI particularly in skin areas with a risk of skin atrophy due to TCS application (face, intertriginous sites, anogenital area).</p>		
<p>We suggest initial treatment with topical corticosteroids before switching to a TCI to reduce the risk of skin stinging and burning.</p>	<p>↑</p>	<p>100% agreement</p>  <p>(23/23) Expert consensus</p>
<p>We recommend proactive therapy (e.g. twice weekly application) with a suitable TCS or a suitable TCI (see background text) to reduce the risk of relapse and for better disease control.</p>	<p>↑↑</p>	<p>100% agreement</p>  <p>(22/22) Expert consensus</p>

Empfehlungen: Phototherapy and photochemotherapy

<p>We recommend narrowband UVB and medium-dose UVA1 for AE patients with moderate-to-severe AE.</p>	<p>↑↑</p>	<p>>95%</p>  <p>(24/25) Expert consensus</p>
--	-----------	--

<p>We suggest the use of narrowband UVB or UVA1 in children and adolescents after the assessment of skin type (see background text), but frequent and/or protracted treatment cycles should be avoided.</p>	<p>↑</p>	<p>>95%  (24/25)¹ Expert consensus</p>
<p>¹ Abstention</p>		
<p>We suggest that other phototherapy modalities (balneophototherapy, UVAB, BB-UVB, UVA) are to be considered as a second choice.</p>	<p>↑</p>	<p>100% agreement  (25/25) Expert consensus</p>
<p>We suggest that PUVA therapy is only used, when previous treatment cycles with other phototherapies were ineffective or when approved drug treatments are contraindicated, ineffective or have caused side effects.</p>	<p>↑</p>	<p>100% agreement  (25/25) Expert consensus</p>
<p>We suggest co-treatment with topical emollients during phototherapy.</p>	<p>↑</p>	<p>100% agreement  (25/25) Expert consensus</p>
<p>We recommend against the use of prolonged or repeated treatment cycles and maintenance regimens with all phototherapy modalities.</p>	<p>↓↓</p>	<p>100% agreement  (24/24) Expert consensus</p>
<p>We recommend against the use of all phototherapy modalities in patients with a history of skin cancer and with an increased risk of skin cancer (including photodamaged skin and those on systemic immunosuppressants (see background text)).</p>	<p>↓↓</p>	<p>100% agreement  (25/25) Expert consensus</p>

Werfel, T. et al., 2020 [24].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
Organisation

Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k.

Zielsetzung/Fragestellung

Systemtherapie bei Neurodermitis

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur systemischen Therapie bei Kindern mit schwerer AD und der Bedeutung für den deutschen Versorgungskontext, wird die Leitlinie ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Ja;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Ja;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Nein, Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine schematische Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Ja

Recherche/Suchzeitraum:

- Aktualisierung der Leitlinie aus 2015. Siehe auch Siehe auch: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2015 [5] – befindet sich aktuell in Revision
- Letztes Update: 02.2020

LoE/GoR

Positiv
wird empfohlen*
kann empfohlen werden
kann erwogen werden
Negativ
darf nicht erfolgen
wird nicht empfohlen

*Die Formulierung „muss“ wurde alternativ in Sonderfällen durch die Mandatsträger für als eindeutig und zwingend erforderlich erachtete Voraussetzungen und Maßnahmen konsentiert.

Empfehlungen

Orale Glukokortikosteroide

Therapieempfehlung

Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden (das heißt wenige Wochen, Dosis ≤ 0.5 mg/kg Körpergewicht [KG] Prednisolonäquivalent) zur Unterbrechung des akuten Schubes kann vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten, in Ausnahmefällen im Kindes- und Jugendalter, bei schweren Formen einer Neurodermitis in Kombination mit einem Therapiekonzept für die Anschlussbehandlung erwogen werden.

(starker Konsens)

Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird eine längerfristige Therapie der Neurodermitis mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen.

(starker Konsens)

Dupilumab

Therapieempfehlung

Der Einsatz von Dupilumab kann zur Therapie der chronischen, moderaten bis schweren Neurodermitis von Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden können, empfohlen werden.

(starker Konsens)

Dupilumab kann auch zur Behandlung von Kindern unter 12 Jahren, die einen therapieresistenten, schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als mögliche off-label-Therapieoption erwogen werden. Es stehen Expertenempfehlungen für die Dosierung im Kindesalter (≥ 6 Lebensmonate) zur Verfügung.

(Konsens)

Bei manifesten ekzematösen Läsionen wird die Therapie mit Dupilumab in Kombination mit einer topischen antientzündlichen Behandlung empfohlen.

(starker Konsens)

Ciclosporin

Therapieempfehlung

Der Einsatz von Ciclosporin A kann zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter erwogen werden.

(starker Konsens)

Bei Einsatz von Ciclosporin bei der Indikation Neurodermitis ist das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen zu Risiken vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell zu prüfen.

(starker Konsens)

Es wird eine Anfangsdosis von 2,5 - 5 mg/kg KG/Tag in zwei Einzeldosen empfohlen.

(starker Konsens)

Es wird eine Induktionstherapie bei Neurodermitis empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5 – 5 mg/kg KG/Tag behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatose erreicht worden ist. Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen (um 0,5-1,0 mg/kg KG/Tag) empfohlen werden.

(starker Konsens)

Vor Behandlungsbeginn müssen Untersuchungen vor allem hinsichtlich des Blutdrucks und der Nierenfunktion durchgeführt werden.

(starker Konsens)

Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten empfohlen.

(starker Konsens)

Eine Therapie bei schwer verlaufender Neurodermitis kann (bei guter Verträglichkeit) über einen längeren Zeitraum als 6 Monate erwogen werden.

(starker Konsens)

Ciclosporin kann auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die einen therapieresistenten, schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als Therapieoption erwogen werden (Off-Label-Use <16 Jahre).

(starker Konsens)

Aufgrund des erhöhten Hautkrebsrisikos soll eine Therapie mit Ciclosporin bei Neurodermitis nicht mit einer Phototherapie kombiniert werden.

(Konsens)

Während der Einnahme von Ciclosporin wird ein optimaler UV-Lichtschutz empfohlen.

(starker Konsens)

Für die Therapie der Neurodermitis nicht zugelassene antiinflammatorische Medikamente

- Azathioprin

Therapieempfehlung

Azathioprin kann (Off-Label-Use) zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden, wenn Dupilumab oder Ciclosporin nicht wirksam oder kontraindiziert sind.

(Mehrheitliche Zustimmung*)

Die Bestimmung des Enzyms Thiopurinmethyltransferase (TPMT) vor Therapieeinleitung wird empfohlen, um eine Dosisanpassung ggf. vornehmen zu können, um das Risiko der Knochenmarkstoxizität zu verringern. Es wird in Abhängigkeit von der TPMT-Aktivität eine Dosis von 1-3mg/kg KG/Tag empfohlen.

(Konsens)

Unabhängig hiervon muss die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden, wenn Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol gleichzeitig eingesetzt werden.

(starker Konsens)

Eine Phototherapie unter Azathioprin wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

Unter Einnahme von Azathioprin wird ein optimaler UV-Lichtschutz empfohlen.

(starker Konsens)

* Einige Nicht-Zustimmende bewerteten den Einsatz von Azathioprin (Off-Label-Use) als gleichwertig gegenüber Ciclosporin (In-Label-Use).

- **Mycophenolatmofetil**

Therapieempfehlung

Im Einzelfall, kann Mycophenolatmofetil (Off-Label-Use) zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis, insbesondere zur Erhaltungstherapie, erwogen werden.

(Konsens)

Mycophenolatmofetil ist kontraindiziert bei Frauen und Männern mit aktuellem Kinderwunsch. Bezüglich notwendiger Verhütungsmaßnahmen auch über 90 Tage nach Beendigung der Therapie hinaus wird auf die Empfehlungen der Fachinformation hingewiesen.

(starker Konsens)

- **Methotrexat**

Therapieempfehlung

Der Einsatz von Methotrexat (Off-Label-Use) kann zur langfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden.

(starker Konsens)

Verfügbare Biologika ohne Zulassung zur Therapie bei Neurodermitis

Therapieempfehlung

Die Therapie der Neurodermitis mit Omalizumab wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

Therapieempfehlung

Die Therapie der Neurodermitis als alleinige Indikation für eine Behandlung mit Ustekinumab wird nicht empfohlen. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Psoriasis, Psoriasisarthritis, rheumatoiden Arthritis oder chronisch entzündlicher Darmerkrankung kann die Therapie mit Ustekinumab erwogen werden.

(starker Konsens)

Empfehlung

Die Therapie der Neurodermitis mit Rituximab und Tocilizumab wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

Empfehlung

Die Therapie der Neurodermitis mit Apremilast wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

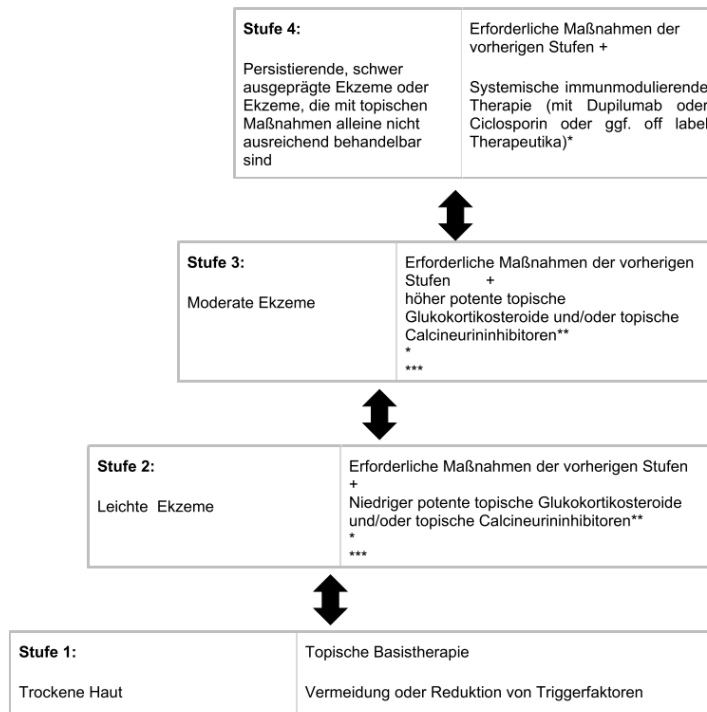


Abbildung 1: Stufentherapie der Neurodermitis

Je nach Schweregrad der Neurodermitis und/oder diagnostischer Fragestellung (zum Beispiel Provokationstestung mit Allergenen) wird eine ambulante, teilstationäre oder vollstationäre Behandlung empfohlen.

*Eine UV- Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert. Cave: keine Kombination mit Ciclosporin A und topischen Calcineurininhibitoren

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

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

Anmerkung: Abbildung 1 enthält aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle Verfahren, die in dieser Leitlinie diskutiert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2023)
am 17.05.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Dermatitis, Atopic"]
2	((atopic OR infantile) AND (dermati* OR eczema*)):ti,ab,kw
3	(neurodermati* OR neurodermiti*):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from May 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 17.05.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	(atopic[tiab] OR infantile[tiab]) AND (dermati*[tiab] OR eczema*[tiab])
3	neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR

#	Suchfrage
	proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	(#5) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 17.05.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	(atopic[tiab] OR infantile[tiab]) AND (dermati*[tiab] OR eczema*[tiab])
3	neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(#5) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 19.05.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
-
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Agache I, Akdis CA, Akdis M, Brockow K, Chivato T, Del Giacco S, et al.** EAACI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy* 2021;76(4):988-1009.
2. **Agache I, Song Y, Posso M, Alonso-Coello P, Rocha C, Sola I, et al.** Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review for the EAACI biologicals guidelines. *Allergy* 2021;76(1):45-58.
3. **Ayen-Rodriguez A, Pereyra-Rodriguez JJ, Navarro-Trivino FJ, Alcantara-Luna S, Dominguez-Cruz J, Galan-Gutierrez M, et al.** Long-term effectiveness and safety of biologic and small molecule drugs for moderate to severe atopic dermatitis: a systematic review. *Life (Basel)* 2022;12(8):1159.
4. **Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD, et al.** British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *Br J Dermatol* 2019;180(6):1312-1338.
5. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis), S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 013-027. 03.2015. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015. [Zugriff: 19.05.2023]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-027l_S2k_Neurodermitis_2020-06-abgelaufen.pdf.
6. **Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al.** Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020;156(6):659-667.
7. **Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al.** Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2022;158(5):523-532.
8. **European Dermatology Forum (EDF).** Living EuroGuiDerm guideline for the systemic treatment of atopic eczema [online]. Last update: 12.2022. Zürich (SUI): EDF; 2022. [Zugriff: 19.05.2023]. URL: <https://www.guidelines.edf.one/guidelines/atopic-eczema>.
9. **Goulden V, Ling TC, Babakinejad P, Dawe R, Eadie E, Fassihi H, et al.** British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for narrowband ultraviolet B phototherapy 2022. *Br J Dermatol* 2022;187(3):295-308.
10. **Koskeridis F, Evangelou E, Ntzani EE, Kostikas K, Tsaouri S.** Treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Cutan Med Surg* 2022;26(6):613-621.
11. **Lee KP, Plante J, Korte JE, Elston DM.** Oral Janus kinase inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Skin Health Dis* 2023;3(1):e133.
12. **Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ.** Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(1):Cd012167. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012167.pub2>.

13. **Meher BR, Mohanty RR, Padhy BM.** Efficacy and safety of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2022;33(4):2335-2343.
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** 2019 exceptional surveillance of atopic eczema in under 12s: diagnosis and management (NICE guideline CG57) [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 08.06.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/resources/2019-exceptional-surveillance-of-atopic-eczema-in-under-12s-diagnosis-and-management-nice-guideline-cg57-pdf-8639785095109>.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years [online]. Last updated 07.06.2023. London (GBR): NICE; 2007. [Zugriff: 08.06.2023]. (Clinical guideline; Band CG57). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57>.
16. **Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Dominguez-Cruz J, Galan-Gutierrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, et al.** Short-term effectiveness and safety of biologics and small molecule drugs for moderate to severe atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Life (Basel)* 2021;11(9):927.
17. **Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N.** Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(9):Cd013206. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013206.pub2>.
18. **Shih YC, Yeh MC, Yang FA, Chen HC.** Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatology* 2022;238(6):1060-1072.
19. **Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al.** Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2021;76(4):1053-1076.
20. **Silverberg JI, Hong HC, Thyssen JP, Calimlim BM, Joshi A, Teixeira HD, et al.** Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate to severe atopic dermatitis without topical corticosteroids: systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022;12(5):1181-1196.
21. **Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, et al.** Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35(9):1797-1810.
22. **Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D.** Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: a network meta-analysis. *Dermatol Ther* 2022;35(9):e15636.
23. **Wang B, Pan S, Yao Y, Zeng L, Zhang G.** Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2022;49(11):1139-1149.
24. **Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al.** Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [online]. AWMF-Registernummer 013-027. Last update: 02.2020. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der

- Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2008. [Zugriff: 19.05.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2021-05.pdf.
25. **Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al.** European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(11):1904-1926.
 26. **Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al.** European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(9):1409-1431.
 27. **Wu S, Wang H.** Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Postepy Dermatol Alergol* 2022;39(3):601-610.
 28. **Zhang D, He G, Qian T, Hao F, Liu L.** Efficacy of abrocitinib for atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Postepy Dermatol Alergol* 2022;39(5):872-876.
 29. **Zhang Y, Jing D, Cheng J, Chen X, Shen M, Liu H.** The efficacy and safety of IL-13 inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2022;13:923362.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>