

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 E

*Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis
11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.*

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

Stand: 16.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	86
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Beispiele für Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis	26
Tabelle 3-2: Berechnung der Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse.....	33
Tabelle 3-3: Hochrechnung auf die Anzahl der an atopischer Dermatitis erkrankten Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung 2013–2018.....	34
Tabelle 3-4: Unsicherheitsfaktoren relevanter Quellen zur Ableitung der Prävalenz und Inzidenz	37
Tabelle 3-5: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für Inzidenz und Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren in Deutschland	38
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-7: Behandlungsmuster.....	40
Tabelle 3-8: Anteile der Behandlungsmuster und Ableitung der Zielpopulation für Dupilumab für die GKV-Population [74]	43
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	68
Tabelle 3-19: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre mit atopischer Dermatitis	73
Tabelle 3-20: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis	74

Tabelle 3-21: Liste der Nebenwirkungen bei atopischer Dermatitis..... 80

Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung 88

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Stufentherapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Kindern (< 18 Jahren) Quelle: [5]	10
Abbildung 3-2: Stufentherapie der Neurodermitis	11
Abbildung 3-3: Das Immunsystem bei atopischer Dermatitis (nicht-läsionaler, akuter und chronischer Zustand)	18
Abbildung 3-4: Hautschnitte nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung.....	19
Abbildung 3-5: Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis	21
Abbildung 3-6: Versichertenaufgriff zur Prävalenzermittlung	32
Abbildung 3-7: Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung von Kindern mit atopischer Dermatitis in Deutschland (L20.-basierte Diagnosen, 2018 aus [74])	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ADA	Anti-Drug Antibody
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch Therapeutisch Chemisch
AVP	Apothekenverkaufspreis (inkl. Mehrwertsteuer)
CCL	Chemokin Ligand
CXCL	C-X-C-motif Ligand
CYP	Cytochrom-P450
DC	Dendritische Zelle
DDD	Defined Daily Dose
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FFA	Freie Fettsäuren
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HOME	Harmonising Outcome Measures for Eczema
ICD-10	International Classification of Diseases
IFN- γ	Interferon γ
IGA	Investigator's Global Assessment
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
K16	Keratin 16

KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
M2Q-Kriterium	Mindestens-2-Quartals-Kriterium für Diagnosen
LC	Langerhans-Zelle
n. v.	Nicht verwendet
OCS	Orale (systemische) Glukokortikosteroide (<i>Oral Corticosteroids</i>)
OX40L	OX40 Ligand
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PZN	Pharmazentralnummer
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TARC	Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (<i>Thymus and Activation-Regulated Chemokine</i>)
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Glukokortikosteroide (<i>Topical Corticosteroids</i>)
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
UK	United Kingdom
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Dupilumab (Dupixent®) ist zugelassen zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Für dieses Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [1]. Dabei sollen, unter Beachtung des Zulassungsstatus, folgende Therapien berücksichtigt werden:

- Topische Glukokortikosteroide der Klassen II bis III
- Tacrolimus (topisch)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 27. Februar 2020 fand unter der Vorgangsnummer 2019-B-310 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Dabei wurde wie bei Jugendlichen [2] und Erwachsenen [3] ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet bei Kindern benannt [1]. Der Festlegung des G-BA wird im Dossier gefolgt und die Umsetzung in der Zulassungsstudie AD-1652 im Folgenden erläutert.

Die deutsche und die europäische konsensbasierte Leitlinie empfehlen bei der Therapie der atopischen Dermatitis explizit die Verwendung eines Stufenschemas (Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2), wobei die entsprechenden Therapieoptionen nach Schweregrad, Lokalisation und evtl. Begleiterkrankungen oder medikamentösen Wechselwirkungen individuell eskaliert werden [4-6].

(a) Treatment recommendation for atopic eczema: adult

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A ² , short course of oral glucocorticosteroids ² , dupilumab ^{1,2} , methotrexate ³ , azathioprin ³ , mycophenolate mofetil ³ ; PUVA ¹ ; alitretinoin ^{1,3}
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or class III topical glucocorticosteroids ³ , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors ² , antiseptics incl. silver ² , silver coated textiles ¹
BASELINE: Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

(b) Treatment recommendation for atopic eczema: children

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization, systemic immunosuppression: cyclosporine A ³ , methotrexate ³ , azathioprin ³ , mycophenolate mofetil ^{1,3}
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or III topical glucocorticosteroids ³ , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm) ¹ , psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors ² , antiseptics incl. silver, silver coated textiles
BASELINE: Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

Abbildung 3-1: Stufentherapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Kindern (< 18 Jahren)

Quelle: [5]

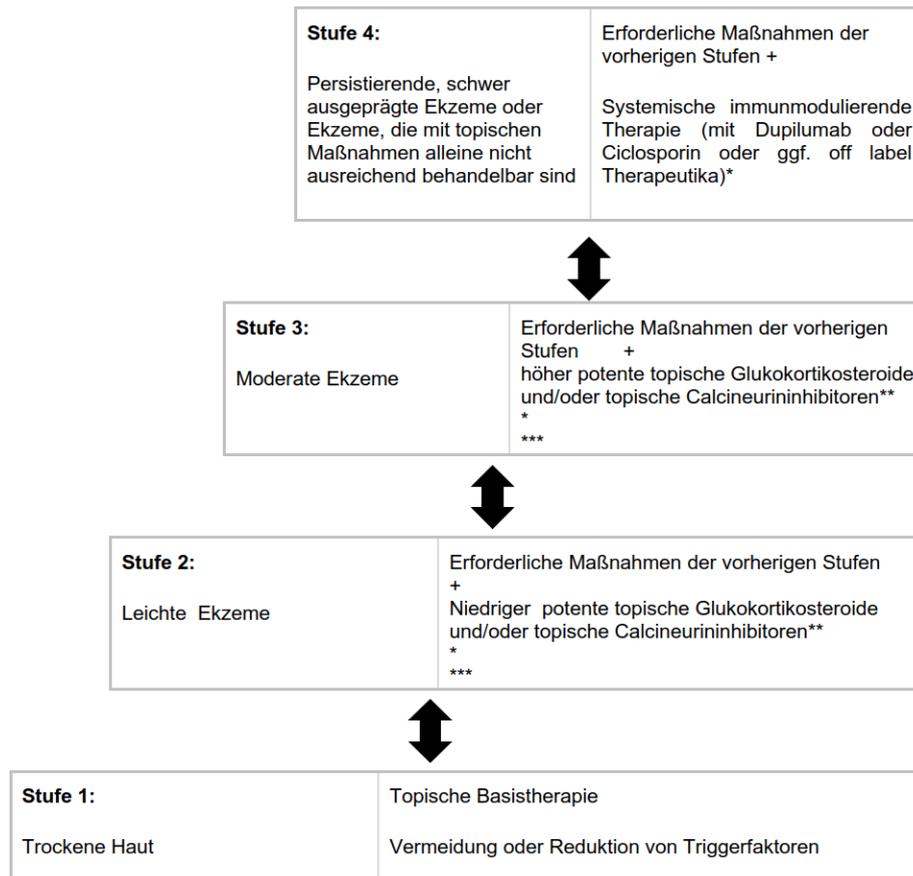


Abbildung 3-2: Stufentherapie der Neurodermitis

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.

Quelle: [6]

Zur Verdeutlichung der Individualität der Behandlung der atopischen Dermatitis werden die Therapieoptionen in den einzelnen Stufen kurz erläutert. Von besonderer Wichtigkeit ist in Stufe 1 und für alle weiteren Krankheitsstufen die Basistherapie mit Hautpflegeprodukten (Emollientien), die bei sorgfältiger Anwendung die Barrierefunktion der Haut bereits erheblich verbessern kann. Ab der Stufe 2 kommen beim Auftreten von Ekzemen topische Glukokortikosteroide (TCS, First-Line-Therapie) und/oder topische Calcineurininhibitoren (TCI, i. d. R. Second-Line-Therapie) unter Berücksichtigung des Nutzen-Risikoprofils zum

Einsatz. In den Stufen 3 bis 4 wird eine kurzfristige Therapieeskalation mit Steigerung der Wirkstärke gemäß dem lokalen Schweregrad, der Lokalisation und dem Patientenalter empfohlen [4].

Bei der Auswahl von TCI und TCS für Behandlung von Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis ist zu beachten, dass die im Anwendungsgebiet zugelassenen mittelstark bis stark wirksamen TCS eine etwas bessere Wirksamkeit und ein besseres Sicherheitsprofil gegenüber dem ebenfalls zugelassenen TCI (Tacrolimus, 0,03 %) aufweisen [7]. Das mittelstark wirksame TCS Methylprednisolonaceponat 0,1 % zeigte bspw. signifikante Vorteile in der Reduktion des EASI, der Juckreizsymptomatik und von Schlafstörungen gegenüber Tacrolimus (0,03 %) [8]. Demgegenüber traten nur unter Tacrolimus (0,03 %) unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf (insbesondere Brennen und Juckreiz). Weiterhin bestanden zum Zeitpunkt der Studieninitiierung größere Unsicherheiten hinsichtlich des onkogenen Potentials von TCI. So hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA für TCI (Pimecrolimus und Tacrolimus) auch Black-Box-Warnings bezüglich des kanzerogenen Potentials ausgesprochen [4, 9-11].

In schweren Fällen, z. B. bei therapieresistenten, persistierenden, schwer ausgeprägten Ekzemen (Stufe 4), wird für Kinder der Einsatz der systemischen immunsuppressiven Therapie empfohlen. Die systemische immunsuppressive Therapie umfasst die Off-Label-Anwendung nichtsteroidaler Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil sowie die nur für die Kurzzeittherapie anzuwendenden oralen Glukokortikosteroide (OCS) [4, 12, 13]. Als weitere Off-Label-Anwendung zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern unter 12 Jahren wird mit der Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ der deutschen Leitlinie vom 26.06.2020 auch die Anwendung von Dupilumab positiv bewertet [6].

In der für die frühe Nutzenbewertung relevanten Zulassungsstudie AD-1652 bei Kindern (6 bis 11 Jahre) mit schwerer atopischer Dermatitis wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab (subkutane Injektion) im Vergleich zu Placebo (subkutane Injektion ohne Wirkstoff) unter Begleittherapie untersucht. Die Begleittherapie bestand in beiden Studienarmen aus einer Basistherapie gemäß Stufe 1 der oben zitierten Leitlinien und einem Therapieregime mit TCS. Das TCS-Therapieregime beinhaltete die Anpassungsmöglichkeit sowohl nach TCS-Wirkstärke (schwach bis mittelstark), als auch nach Anwendungshäufigkeit (einmal täglich bis Anwendungsunterbrechung). Das Therapieregime wurde hierbei patientenindividuell den vorliegenden Symptomen angepasst. Zusätzlich bestand die Möglichkeit zur Anwendung einer Rescue-Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die Rescue-Therapie konnte patientenindividuell sowohl beim Auftreten von Ekzemen als auch bei ausbleibender Verbesserung vom Arzt initiiert werden. Hierbei standen dem Arzt sowohl topische Arzneimittel (TCS der Klasse III), als auch Systemika (OCS, Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil) zur Auswahl. Aufgrund des im Vergleich zu TCS höheren Potentials für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und der tendenziell schlechteren Wirksamkeit wurden TCI nur in der Screening-Phase angewendet. In der Behandlungs- und Follow-Up-Phase ist durch die patientenindividuelle Anwendung von

Basistherapeutika, TCS und Rescue-Therapie die Umsetzung eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes gesichert.

Das Studiendesign in Form einer Begleittherapie mit Basistherapeutika und TCS für alle Studienpatienten entspricht dem Studiendesign der vom G-BA bereits bewerteten Erwachsenenstudie CHRONOS. Anhand der Daten der CHRONOS-Studie wurde sowohl in der Nutzenbewertung von Dupilumab für atopische Dermatitis bei Erwachsenen, als auch bei Jugendlichen ein Zusatznutzen vom G-BA zugesprochen [14, 15].

Zusammenfassend wird in der Zulassungsstudie AD-1652 die vom G-BA festgelegte zVT (patientenindividuell optimiertes Therapieregime) als leitliniengerechte Begleit- und Rescue-Therapie umgesetzt und bildet den Versorgungsalltag von Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis adäquat ab.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Zur Informationsbeschaffung dienten Quellen des G-BA, Fachinformationen, Leitlinien, sowie weitere Behandlungshinweise bzw. Untersuchungen zu ausgewählten Behandlungsempfehlungen. Als Quellen wurden die Niederschriften zu Beratungsgesprächen, Fachinformationen einzelner Arzneimittel, systematische Reviews zu TCS/TCI, sowie die deutsche und europäische konsensbasierte Leitlinie herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-310 Dupilumab zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-256 Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-147 Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis.
4. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges*; 14(1):e1-75.
5. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(5):657-82.
6. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2020): Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. [Zugriff: 07.08.2020]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf.
7. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK (2015): Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *The Cochrane database of systematic reviews*; 2015(7):CD009864-CD.
8. Bieber T, Vick K, Fölster-Holst R, Belloni-Fortina A, Städtler G, Worm M, et al. (2007): Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy*; 62(2):184-9.
9. LEO Pharma A/S (2002): Protopic 0,03 % Salbe; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Silverberg JI, Nelson DB, Yosipovitch G (2016): Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *The Journal of dermatological treatment*; 27(6):568-76.
11. Food and Drug Administration (FDA) (2006): FDA Approves Updated Labeling with Boxed Warning and Medication Guide for Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic | FDA. [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-approves-updated-labeling-boxed-warning-and-medication-guide-two-eczema-drugs-elidel-and>.
12. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A (2014): The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Deutsches Arzteblatt international*; 111(29-30):509-20, i.
13. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(6):850-78.

14. 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: 15.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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 (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). [Zugriff: 11.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung der atopischen Dermatitis

Die atopische Dermatitis (weitere geläufige Bezeichnungen sind Neurodermitis, endogenes Ekzem, atopisches Ekzem) ist eine chronische, nicht ansteckende, entzündliche Hauterkrankung [1, 2]. Meist verläuft sie schubweise mit unterschiedlicher Dauer und Schwere der Schübe, manchmal auch kontinuierlich.

Der hohe Leidensdruck bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist vor allem durch den chronischen beziehungsweise chronisch-rezidivierenden Juckreiz geprägt; auch durch Stigmatisierung z. B. aufgrund der sichtbaren Hautläsionen und des häufigen Kratzens. Zusätzlich können verschiedene Einschränkungen im Sozialleben in erheblichem Maße zum Leidensdruck beitragen. Gemeinsam mit Nahrungsmittelallergien, Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis gehört die atopische Dermatitis zum sogenannten atopischen Formenkreis.

Menschen jeden Alters können an atopischer Dermatitis leiden, besonders häufig ist sie allerdings bei Kindern. Bei jedem Patienten ist das Erscheinungsbild, die Lokalisation und Ausprägung der atopischen Dermatitis individuell unterschiedlich und auch vom Lebensalter abhängig [3]. Bei Säuglingen und Kleinkindern finden sich hochentzündliche, nässende und verkrustete Läsionen im Gesicht, am Hals, am Stamm und an den Streckseiten der Extremitäten. Ab dem zweiten Lebensjahr bis ins gesamte Erwachsenenalter treten dagegen die charakteristischen Beugeneckzeme mit Lichenifikation (flächenhafte Verdickung und Vergröberung der Haut) und trockener Schuppung auf [4, 5].

Die relevante Zielpopulation für Dupilumab in diesem Nutzendossier umfasst Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Im folgenden Abschnitt wird das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis detailliert dargestellt und die Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes der Kinder und Erwachsenen dargelegt.

Ätiologie und Pathogenese

Bei der Ätiologie und Pathogenese der atopischen Dermatitis spielen sowohl immunologische als auch epidermale Komponenten eine Rolle, die zudem durch genetische Prädisposition und umweltbedingte Auslösefaktoren beeinflusst werden [2].

Die äußeren Hautschichten stellen die Grenzfläche des menschlichen Organismus zu seiner Umwelt dar. Sie erfüllen dabei die Funktion einer Barriere, die den Organismus vor einer Vielzahl äußerer Einflüsse schützt, wie sie z. B. in Form physikalischer oder chemischer Reize auf die Haut einwirken oder durch das Eindringen pathogener Organismen entstehen. Darüber hinaus verhindert die Haut unkontrollierten Wasser- und Wärmeverlust, vermittelt den transdermalen Gasaustausch sowie die Aufnahme und Abgabe gelöster Substanzen. Hierbei verleiht vor allem die Hornzellschicht (*Stratum corneum*), die besonders keratin- und lipidreiche äußerste Hautschicht, der Haut ihre mechanische Widerstandsfähigkeit. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist diese Barrierefunktion der Haut stark beeinträchtigt [6, 7].

In gesunder Haut durchlaufen die Keratinozyten einen Differenzierungsprozess (Verhornung), dessen Verlauf von terminalen Differenzierungsfaktoren, z. B. Loricrin und Filaggrin, gesteuert wird. Loricrin ist ein wichtiger Bestandteil des „cornified envelope“, der die Zellmembran von verhornten Keratinozyten ersetzt, und trägt wesentlich zur Widerstandsfähigkeit des *Stratum corneum* gegen mechanischen Stress bei [8]. Filaggrin ist ein keratinbindendes Strukturprotein, welches durch Aggregation der Keratinfilamente eine wichtige Rolle im Verhornungsprozess von Keratinozyten spielt [9]. In den letzten Jahren wurde insbesondere die pathogenetische Rolle der Filaggrin-Loss-of-Function-Mutationen untersucht. Diese Mutationen führen zu Hautbarrieredefekten, einer verminderten lokalen mikrobiellen Abwehr und pH-Wert-Erhöhungen der Haut. Dadurch steigt das Risiko für eine Entstehung einer atopischen Dermatitis stark an [10].

Auf zellbiologischer Ebene findet ein komplexes Wechselspiel zwischen Haut- und Immunzellen, Zytokinen, Chemokinen und anderen Faktoren statt. Generell ist die atopische Dermatitis in allen Altersgruppen geprägt von einer Typ-2-Inflammation [11-13]. Die Entzündungen zeichnen sich durch eine starke Infiltration eines typischen Sets an Immunzellen in die betroffenen Hautareale aus. Hierbei sind vor allem Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen), dendritische Zellen, eosinophile Granulozyten und Typ-2-lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems zu nennen, allerdings können auch andere (T-Zell-) Subtypen beteiligt sein [14]. Eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis wird dabei den proinflammatorischen Zytokinen Interleukin 4 (IL-4) und IL-13 zugeschrieben, die hauptsächlich von Th2-Zellen gebildet werden (siehe Abbildung 3-3).

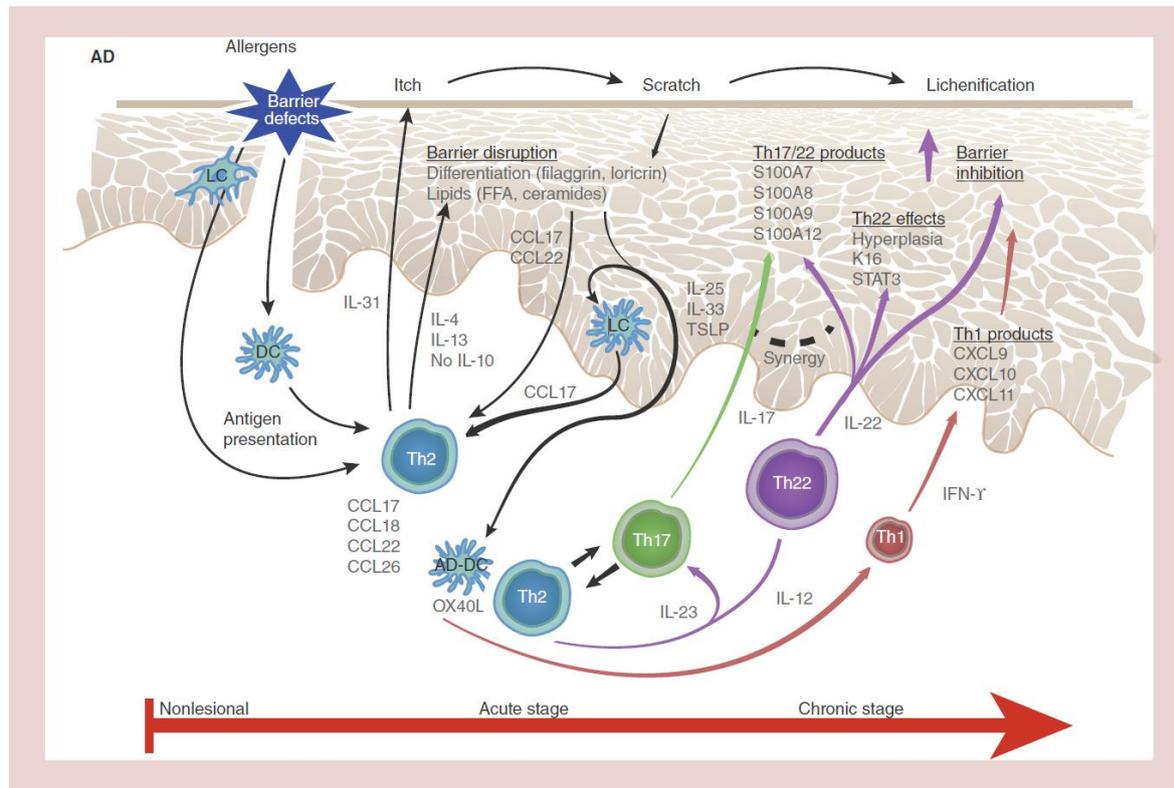


Abbildung 3-3: Das Immunsystem bei atopischer Dermatitis (nicht-läsionaler, akuter und chronischer Zustand)

Quelle: [14]

AD: Atopische Dermatitis; CCL: Chemokin Ligand; CXCL: C-X-Cmotif Ligand; DC: Dendritische Zelle; FFA: Freie Fettsäuren; -IFN γ -: Interferon γ ; IL: Interleukin-; K16: Keratin 16; LC: Langerhans-Zelle-; OX40L: OX40 Ligand; STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3; Th: THelferzellen-; TSLP: Thymic stromal lymphopoietin

IL-4 und IL-13 intensivieren die Entzündungsreaktion an sich. So verstärkt IL-4 in einem positiven Feedback-Mechanismus durch Bindung an IL-4-Rezeptoren auf der Oberfläche von Th2-Zellen die Th2-Zell-Aktivität und damit wiederum die Expression von weiterem IL-4 und IL-13 [14, 15]. Gleichzeitig inhibiert IL-4 die Expression des hierzu antagonistischen, antiinflammatorischen IL-10 [16]. Durch die Th2-Zellen-abhängige Expression der Chemokine- thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (thymus and activation-regulated chemokine, TARC; Synonym: Chemokin Ligand 17 (CCL17)) und Eotaxin-3 (CCL26) kommt es zudem zu einer weiteren Infiltration der betroffenen Hautareale durch Th2-Zellen bzw. eosinophile Granulozyten. Dies hat wiederum eine Verstärkung der Entzündungsreaktion zur Folge.

Einige der durch IL-4 und IL-13 induzierten Effekte haben auch einen direkten Einfluss auf die Barrierefunktion der Haut. Durch die Überexpression von IL-4 und IL-13 in Kombination mit dem Fehlen von IL-10 wird die Bildung der Differenzierungsfaktoren Filaggrin und Loricrin-, inhibiert, was zu Defekten in der Hautstruktur führt [17, 18]. Dies wird noch dadurch verstärkt, dass IL-4 und IL-13 die Synthese von Lipiden (z. B. Ceramiden-) vermindern [18], welche einen Großteil des interzellulären Bestandteils des *Stratum corneum* ausmachen.

Einen weiteren Faktor in der Pathogenese der atopischen Dermatitis stellt die unphysiologische mikrobielle Besiedelung der Hautoberfläche dar, bei welcher vor allem das grampositive Bakterium *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) eine Rolle spielt. Die Verdrängung der physiologischen mikrobiellen Flora zugunsten einer Besiedelung durch *S. aureus*, kann dabei zur Entstehung chronischer Hautinfektionen beitragen. Die durch atopische Dermatitis erkrankte Haut weist mehrere Merkmale auf, welche eine Besiedelung durch *S. aureus* begünstigen. Zu diesen zählen eine verstärkte Expression von Rezeptoren auf der Hautoberfläche, welche eine Kolonisation durch *S. aureus* erleichtern sowie eine verringerte Synthese antimikrobieller Peptide durch die erkrankte Haut [19]. In der Folge kommt es zudem durch die Expression proteolytischer Enzyme durch *S. aureus* zu einer weiteren Beeinträchtigung der Schutzfunktion der Haut [19]. Die unvollkommene Differenzierung, die unphysiologische Besiedelung der Hautoberfläche durch Mikroorganismen und die mechanischen Schäden durch das Kratzen tragen dazu bei, dass die Barrierefunktion der Haut soweit geschädigt wird, dass sich für Patienten ein Teufelskreis aus Entzündung und daraus folgender weiterer Schädigung der Haut ergeben kann.

Nicht nur die läsionale Haut, auch die nicht von Läsionen betroffene Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis unterscheidet sich auf molekularbiologischer Ebene von gesunder Haut. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Gene, die im Zusammenhang mit der terminalen Differenzierung und Verhornung von Keratinozyten stehen, u. a. Loricrin und Filaggrin, sowohl auf mRNA- als auch auf Protein-Ebene in nicht-läsionaler Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis deutlich schwächer exprimiert werden als in gesunder Haut. Darüber hinaus weist nicht-läsionale Haut auch immunologische Besonderheiten auf, die sie von gesunder Haut unterscheiden [20].

Abbildung 3-4 vergleicht Gewebsschnitte von läsionaler und nicht-läsionaler Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis sowie von gesunder Haut. Histologisch weist die akut läsionale Haut häufig eine interzelluläre Ödembildung innerhalb der Epidermis auf (Spongiose), während die chronisch läsionale Haut durch Verdickungen als Folge vermehrter Zellteilung der epidermalen Zellen (epidermale Hyperplasie) gekennzeichnet ist [21].



Abbildung 3-4: Hautschnitte nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Abbildung modifiziert nach [20]

Verwendung der Bilder mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Die Ätiologie und Pathogenese der atopischen Dermatitis sind vielfältig. Sowohl genetische Prädisposition (z. B. Hautbarrieredefekte), eine Überempfindlichkeit des angeborenen und

adaptiven Immunsystems, als auch umweltbedingte Auslösefaktoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und beim Verlauf der atopischen Dermatitis.

Trotz potenziell unterschiedlicher Risikofaktoren für atopische Dermatitis bei Kindern und Erwachsenen sind keine Biomarker für eine altersabhängige atopische Dermatitis identifiziert [11]. Insbesondere die Aktivierung der Typ-2-Inflammation, das zentrale Kennzeichen einer atopischen Dermatitis, zeigt keine Altersabhängigkeit [11-13, 22].

Somit bestehen für die Ätiologie und Pathogenese der atopischen Dermatitis keine Anhaltspunkte für wesentliche Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern in der relevanten Altersgruppe. Auch die Wirkung von Dupilumab basiert auf diese altersunabhängigen Eigenschaften der atopischen Dermatitis. So greift Dupilumab mit der gezielten Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktionsvorgänge in grundlegende Mechanismen der altersunabhängigen Typ-2-Inflammation ein [23].

Klinisches Erscheinungsbild

Die atopische Dermatitis ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende Erkrankung, bei der sich akute Verschlechterungen (Exazerbationen) abwechseln mit Phasen, in denen die Symptome schwächer ausgeprägt sind [2, 24, 25]. Dabei variieren die Exazerbationen in Bezug auf Dauer und Schwere.

Die Erkrankung ist charakterisiert durch gerötete, nässende und stark juckende Läsionen, die sich in Phasen der Exazerbation verschlechtern und im weiteren Verlauf chronifizieren können (Abbildung 3-5). Chronische Läsionen zeichnen sich durch trockene, schuppige und sichtbar verdickte (lichenifizierte) Haut aus. Die Lichenifikation ist eine Folge des häufigen Kratzens („Itch-Scratch-Cycle“) [21].

Die Hauterscheinungen der atopischen Dermatitis können je nach Stadium (akut oder chronisch), nach Lebensalter und auch patientenindividuell verschieden sein. Bezogen auf das Lebensalter können z. B. bei Erwachsenen Handekzeme oder auch die Prurigoform der atopischen Dermatitis auftreten. Die für die atopische Dermatitis charakteristischen Beugeneckzeme mit Lichenifikation und trockener Schuppung treten sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern auf [3-5].



Abbildung 3-5: Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis

Quelle: Dermnet Skin Disease Atlas, www.dermnet.com

Verwendung der Bilder mit freundlicher Genehmigung von dermnet.com

Wie unter Ätiologie und Pathogenese bereits beschrieben, weisen auch von Ekzemen nicht betroffene Hautbereiche von Patienten einige Besonderheiten auf. Symptomatisch äußert sich dies dadurch, dass nicht-läsionale Haut als Folge der atopischen Dermatitis häufig trockener und empfindlicher ist als gesunde Haut [1].

Der teilweise als unerträglich beschriebene Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und kann zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen [2, 26-28]. In der Atopic Health-Studie, einer Querschnittsstudie an Erwachsenen mit atopischer Dermatitis in Deutschland, erklärten beispielsweise 26,6 % der Patienten, oft oder jede Nacht aufgrund des Juckreizes an Schlafstörungen zu leiden; 35,8 % der Patienten gaben an, sich oft oder immer blutig zu kratzen [27]. In einer Phase-II-Studie zu Dupilumab berichteten 14,2 % bzw. 46,3 % der Patienten bei Baseline von unerträglichem bzw. starkem Juckreiz im Verlauf der vergangenen beiden Wochen. 85,8 % der Patienten gaben an, täglich unter Juckreiz zu leiden. Bei etwa 30 % der Patienten war der Juckreiz ganztägig präsent [26].

Bei vielen Patienten manifestieren sich die Ekzeme an sichtbaren Stellen; am häufigsten sind Kopf und Hals betroffen [29]. Zuberbier *et al.* zeigen in einer Studie an 2.002 Patienten über alle Altersklassen hinweg (bzw. deren Eltern/Pflegepersonen) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis anhand von Patienteninterviews, dass die Erkrankung das Verhalten und emotionale Befinden der Patienten beeinflusst. So vermeiden während einer Exazerbation beispielsweise 86 % der Patienten Alltagsaktivitäten wie Schwimmen oder das Tragen von kurzen Hosen, Röcken oder T-Shirts. Etwa 43 % der Patienten machen sich Sorgen darüber, während einer Exazerbation in der Öffentlichkeit gesehen zu werden. Diese Auswirkungen zeigen deutlich den negativen Einfluss der Erkrankung, insbesondere sichtbarer Läsionen (Gesicht, Hals, Hände) auf das Selbstbewusstsein der Patienten. Hinzu kommt die Ungewissheit über das zeitliche Auftreten der Exazerbationen.

Zusammenfassend sind die charakteristischen klinischen Merkmale der Erkrankung bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar, auch wenn das klinische Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt sein kann.

Komorbiditäten und Komplikationen

Oft steht die atopische Dermatitis am Beginn des sogenannten „atopischen Marsches“. Kinder mit atopischer Dermatitis leiden später häufig an anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie Nahrungsmittelallergien, allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale [2, 21, 30]. Diese stellen die klassischen Komorbiditäten der atopischen Dermatitis dar. Auch *Ichthyosis vulgaris*, eine vererbte Verhornungsstörung der Haut, kann im Zusammenhang mit atopischer Dermatitis als dermatologische Komorbidität auftreten [2].

Mehrere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen atopischer Dermatitis und psychischen Erkrankungen [31-33]. Yaghmaie *et al.* untersuchte den Einfluss einer bestehenden atopischen Dermatitis auf mentale Komorbiditäten an 91.642 Kindern und Jugendlichen. Patienten aller Altersgruppen bis einschließlich 17 Jahren mit atopischer Dermatitis sind signifikant häufiger depressiv und ängstlich als gesunde Kontrollgruppen, was Folge des zuvor beschriebenen Leidensdrucks sein kann. Auch zeigte sich neben Depressionen und Ängstlichkeit ein signifikant erhöhtes Risiko für Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Autismus [33].

Ähnlich sieht das Bild bei Erwachsenen aus. In einer europäischen Studie litten beispielsweise etwa 10 % der erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis unter klinischen Depressionen, ca. 17 % unter Angst [34]. In einer deutschen Fall-Kontroll-Studie wurde gezeigt, dass atopische Dermatitis mit schizophrenen, affektiven, neurotischen, somatoformen und Belastungsstörungen, sowie Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen assoziiert ist. Die Ergebnisse der Studie deuten auf eine Verbindung zwischen dem Schweregrad der atopischen Dermatitis und dem Auftreten der psychischen Störungen hin [35].

Hautinfektionen sind eine typische Komplikation bei atopischer Dermatitis. Die häufigste Form ist die Sekundärinfektion mit *S. aureus*, die bei etwa 90 % aller Patienten vorkommt. Obwohl Patienten nicht unbedingt klinische Anzeichen einer Infektion aufweisen, scheint ein Zusammenhang zwischen der Besiedlung durch *S. aureus* und dem Schweregrad der atopischen Dermatitis zu bestehen [2, 36]. Darüber hinaus sind Patienten mit atopischer Dermatitis auch besonders anfällig gegenüber viralen Infektionen. Dabei stellen Infektionen mit Herpes simplex Typ 1 (*Eczema herpeticum*), dem Vaccinia-Virus (*Eczema vaccinatum*) oder anderen Viren eine ernsthafte Komplikation dar und können ohne Behandlung lebensbedrohlich werden [2, 36].

Verlauf und Prognose

Bei etwa 85 % der Patienten tritt die atopische Dermatitis bereits in der frühen Kindheit auf, wobei die Symptome oft bis zum Erwachsenenalter nachlassen. Allerdings leiden ca. 33 % der Patienten, die als Kinder erkrankten, auch als Erwachsene noch unter atopischer Dermatitis [21]. Die stärksten Prognosefaktoren für ein Fortbestehen der Erkrankung bis ins

Erwachsenenalter sind früher Krankheitsbeginn, schwerer Krankheitsverlauf im Kindesalter, positive Familienanamnese für Atopie und gleichzeitiges Auftreten anderer atopischen Erkrankungen.

Diagnose und Klassifikation der atopischen Dermatitis

Diagnose

Die Diagnose erfolgt üblicherweise anhand des klinischen Erscheinungsbildes, unter Berücksichtigung der atopischen Eigen- und Familienanamnese. Biopsien sind nicht zwingend nötig, können zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung aber sinnvoll sein [2, 30].

Vor allem im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen werden auch publizierte Listen von Diagnosekriterien verwendet. Zu den bekanntesten gehören die Kriterien von Hanifin und Rajka, eine Liste mit vier Haupt- und 23 Nebenkriterien [2, 37]. Verschiedene Arbeitsgruppen entwickelten auf den Kriterien von Hanifin und Rajka basierende alternative Listen von Diagnosekriterien. Dazu gehören der Kriterienkatalog der United Kingdom (UK) Working Party, bestehend aus einem zwingend notwendigen Kriterium und fünf Hauptkriterien, sowie ein Kriterienkatalog, der im Rahmen einer von der American Academy of Dermatology organisierten Konsensuskonferenz verabschiedet wurde [30].

Bisher gibt es keinen verlässlichen Biomarker zur Diagnose der atopischen Dermatitis. Obwohl bei vielen Patienten ein erhöhter Plasmaspiegel an Immunglobulin E (IgE) vorliegt, eignet er sich nicht zur Diagnose der atopischen Dermatitis, da 20 % der Patienten keinen erhöhten IgE-Spiegel aufweisen [30].

Extrinsische versus intrinsische Form

Es gibt nach heutiger Auffassung zwei Varianten der atopischen Dermatitis, eine extrinsische (allergenabhängige) und eine intrinsische (allergenunabhängige) Form. Bei Patienten mit extrinsischer atopischer Dermatitis, welche etwa 80 % aller Patienten umfasst, wird ein deutlich erhöhter Plasmaspiegel an IgE beobachtet. Dieser geht häufig mit einer Sensibilisierung gegenüber verschiedenen Nahrungsmittel- oder Inhalationsallergenen einher. Auch Kinder, die in den ersten Lebensjahren zunächst der selteneren intrinsischen Form zugeordnet wurden, entwickeln häufig später doch IgE-Antikörper [38].

Die klinische Ausprägung der intrinsischen atopischen Dermatitis ähnelt der extrinsischen Form, allerdings ist bei der intrinsischen atopischen Dermatitis in der Regel keine Erhöhung des IgE-Spiegels zu beobachten. Dennoch weisen auch diese Patienten eine pathologisch hohe Th2-Aktivität auf. Es ist daher unklar, ob der hohe IgE-Spiegel eine ursächliche Rolle im Pathomechanismus der atopischen Dermatitis spielt oder bei der extrinsischen atopischen Dermatitis lediglich als Begleiterscheinung der hohen Th2-Aktivität auftritt [39].

Schweregrad

Um den Schweregrad der atopischen Dermatitis zu bestimmen, werden unter anderem zahlreiche Hautscores verwendet [2, 25, 30]. Manche enthalten neben objektiv erfassbaren Symptomen auch Angaben zum subjektiven Empfinden. Im Folgenden werden beispielhaft die am häufigsten verwendeten Hautscores beschrieben [40]. Ihnen ist gemein, dass eine größere Punktzahl jeweils einer stärker ausgeprägten Form der atopischen Dermatitis entspricht:

- **SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)**
Der SCORAD ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung des objektiven und subjektiven Schweregrades der atopischen Dermatitis, das 1993 von der European Task Force on Atopic Dermatitis entwickelt wurde [40, 41]. Er besteht aus drei Komponenten: der flächenhaften Ausdehnung der Erkrankung, der Intensität der Hautveränderungen sowie den subjektiven Parametern Schlaflosigkeit und Juckreiz. Die maximale Punktzahl beträgt 103.
- **Eczema Area and Severity Index (EASI)**
Der EASI wurde vom Psoriasis Area and Severity Index (PASI) abgeleitet, einem standardisierten Hautscore zur Beurteilung der Psoriasis. Er ermittelt die objektive Krankheitsschwere, indem flächenhaftes Ausmaß und Intensität der Hautveränderungen in vier Körperbereichen bestimmt und miteinander verrechnet werden [42, 43]. Die maximale Punktzahl beträgt 72.
Die internationale Initiative „Harmonising Outcome Measures for Eczema“ (HOME) empfiehlt den EASI als Hauptmessinstrument zum Therapieerfolg für den Bereich klinische Symptome der atopischen Dermatitis [44].
- **Investigator’s Global Assessment (IGA)**
Mit Hilfe des IGA bewertet der Arzt den Schweregrad der atopischen Dermatitis anhand einer Skala. Beim IGA sind unterschiedliche Skalen in Gebrauch, die zwischen maximal vier und sieben Punkten umfassen [45]. Der IGA ist einfacher zu verwenden als andere Hautscores und wird hauptsächlich bei klinischen Studien herangezogen [2].

Neben den Hautscores werden häufig auch Patientenfragebögen zur Bewertung der patientenberichteten Symptomatik oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Die internationale HOME Initiative empfiehlt für die Patienteneinschätzung der Symptomatik den Einsatz des Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) und eine numerischen Rating Skala (NRS) zur Bewertung des Juckreizes [46, 47]. Für die Patienteneinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der Dermatology Life Quality Index (DLQI) bzw. für Kinder der Children’s Dermatology Life Quality Index (CDLQI) empfohlen [46]. Ihnen ist gemein, dass eine größere Punktzahl jeweils einer schwereren Symptomatik bzw. schlechteren Lebensqualität entspricht:

- POEM

Der validierte, krankheitsspezifische Fragebogen erfasst und verrechnet die Häufigkeit des Auftretens sieben verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis [48, 49]. Er wurde für Kinder und Erwachsene entwickelt, um das Ausmaß der atopischen Dermatitis aus Sicht des Patienten zu erheben. Die maximale Punktzahl beträgt 28.

Der POEM wird von der HOME-Initiative als Hauptmessinstrument zum Therapieerfolg in Bezug auf patientenberichtete Symptome empfohlen [47].

- Juckreiz NRS

Zur Messung des Juckreizes dient eine 11-Punkt-Skala, die den schwersten Juckreiz innerhalb der letzten 24 Stunden aufzeichnet. Als validierte Messinstrumente dienen die Peak Pruritus NRS oder der Worst Itch Score [50-52]. Die maximale Punktzahl beträgt 10.

Die Beurteilung des Juckreizes der letzten 24 Stunden anhand einer 11-Punkt-Skala wird von der HOME-Initiative als Hauptmessinstrument zum Therapieerfolg in Bezug auf patientenberichtete Symptome empfohlen [46].

- (C)DLQI

Der (C)DLQI ist ein validierter Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen [53, 54]. Er umfasst zehn Fragen aus folgenden Bereichen: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Die maximale Punktzahl beträgt 30.

DLQI und CDLQI werden von der HOME-Initiative für die Altersgruppe ab 16 Jahren (DLQI) bzw. von 4 bis 16 Jahren (CDLQI) als Hauptmessinstrumente zum Therapieerfolg in Bezug auf gesundheitsbezogenen Lebensqualität empfohlen [46].

In Anlehnung an das Stufentherapieschema (siehe Abbildung 3-1 auf Seite 10) sprechen die Leitlinien von einer milden Ausprägung bei leichten Ekzemen, von einer mittelschweren bei moderaten Ekzemen und von einer schweren atopischen Dermatitis bei persistierenden, schwer ausgeprägten Ekzemen [2, 25].

Die deutsche Leitlinie empfiehlt zur Objektivierung der Schweregradeinteilung die Verwendung der Schweregrad-Scores SCORAD, EASI oder den einfacheren IGA, nennt jedoch keine quantitativen Grenzen zu Schweregraden oder Schwellenwerten [2]. Auch in der US-amerikanischen Leitlinie findet sich keine Definition der Schweregrade [30], während die aktuelle konsensbasierte Leitlinie der European Task Force on Atopic Dermatitis/European Academy of Dermatology and Venerology Eczema Task Force von 2018 eine Einteilung mittels SCORAD vorschlägt [25]. Andere Autoren empfehlen davon abweichend auch andere Erhebungsinstrumente wie EASI oder IGA. Tabelle 3-1 gibt eine Übersicht über mögliche Methoden zur Schweregradeinteilung.

Tabelle 3-1: Beispiele für Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis

Schweregrad	SCORAD [25]	EASI [55]	EASI [56]	IGA ^a [45]
Clear (läsionsfreies Hautbild)	n. v.	0	0	0
Almost clear (beinahe läsionsfreies Hautbild)	n. v.	0,1-1,0	n. v.	1
Leicht	< 25 ^b	1,1-7,0	0,1-5,9	2
Mittelschwer	25-50 ^c	7,1-21,0	6,0-22,9	3
Schwer	> 50 ^d	21,1-50,0	23,0-72	4
Sehr schwer	n. v.	50,1-72,0	n. v.	n. v.

a: Beim IGA sind unterschiedliche Skalen in Gebrauch, die zwischen maximal vier und sieben Punkten umfassen. An dieser Stelle wird beispielhaft eine Skala von 04 Punkten dargestellt, wie sie auch in Studien mit Dupilumab- verwendet wurde [57].
b: Oder vorübergehendes Ekzem
c: Oder rezidivierendes Ekzem
d: Oder persistierendes Ekzem
n. v.: nicht verwendet

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [58, 59].

Art und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Die atopische Dermatitis ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende Hautkrankheit, in deren Verlauf sich Phasen aus akuten Exazerbationen und Phasen der Verbesserung der Symptomatik abwechseln. Je nach Schwere der Erkrankung weisen die Exazerbationen unterschiedlich starke Symptomatik und Dauer auf [2].

Eine Behandlung der atopischen Dermatitis mit kurativem Anspruch steht zum jetzigen Zeitpunkt nicht zur Verfügung. Bei der Wahl der Therapie steht demnach die Linderung der Symptomatik im Mittelpunkt. Da dabei neben der allgemeinen Krankheitsschwere auch unetete Faktoren wie die Schwere der aktuell bestehenden Läsionen, das Patientenalter, die Jahreszeit

sowie die häufig auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen durch den Einsatz von nur kurzzeitig anwendbaren Systemtherapien (z. B. orale Glukokortikosteroide) zu berücksichtigen sind, zeichnet sich der Therapiealltag durch eine häufige Anpassung der einzelnen Therapiebestandteile aus. Eine ohne enge zeitliche Beschränkung anwendbare Systemtherapie mit gutem Sicherheitsprofil, wie sie Dupilumab darstellt, stand Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis bisher nicht zur Verfügung.

Zur Beschreibung der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten werden die wesentlichen Elemente der deutschen und der europäischen konsensbasierten Leitlinie im Folgenden zusammengefasst. Für Kinder nicht empfohlene oder aufgrund fehlender Datenlage nicht bewertete Therapieansätze werden dabei nicht berücksichtigt [2, 25, 60].

Um die Krankheitschwere, als auch die individuellen Phasen im Krankheitsverlauf der atopischen Dermatitis ausreichend zu berücksichtigen, empfehlen die Leitlinien ein Therapieschema, welches die Schwere der Symptome in vier Stufen einteilt und eine Vielzahl individuell angepasster Maßnahmen beinhaltet (siehe Abbildung 3-1 auf Seite 10). Die Therapiemaßnahmen der nächsthöheren Stufe sind dabei jeweils zusätzlich zu den Maßnahmen der vorherigen Stufe vorgesehen.

Stufenschema Stufe 1 (trockene Haut)

Neben der Vermeidung von Provokationsfaktoren (wie z. B. der Exposition mit Allergenen) empfehlen die Leitlinien in der ersten Stufe die Anwendung der Basistherapie. Hierzu gehören Hautpflegeprodukte wie Salben oder Öl-in-Wasser-Emulsionen, ggf. auch unter Zusatz von Harnstoff oder Glycerin. Die Leitlinien empfehlen die Anwendung der Basistherapie präventiv und auch bei fehlenden Zeichen der Entzündung über alle Stufen des Therapieschemas. Die Basistherapie mit Hautpflegeprodukten stellt einen der wichtigsten Bestandteile der Therapie dar und kann zur Einsparung von Glukokortikosteroid-Anwendungen führen.

Stufenschema Stufe 2 (Leichte Ekzeme; leichte atopische Dermatitis)

Zur medikamentösen First-Line-Therapie der atopischen Dermatitis empfehlen die Leitlinien die Anwendung niedrig potenter topischer Glukokortikosteroide (TCS; Klasse I und II). Deren Einsatz soll dabei hinsichtlich ihrer Wirkstärke gemäß dem lokalen Schweregrad, der Lokalisation sowie dem Patientenalter angepasst werden. In der Regel werden TCS zeitlich befristet oder als Intervalltherapie, auch über den Zeitraum der Abheilung hinaus, eingesetzt. An besonderen Lokalisationen wie z. B. dem Gesicht, dem Hals oder intertriginösen Hautarealen werden niedrig potente topische Calcineurininhibitoren (TCI; Pimecrolimus) anstelle von TCS empfohlen. Als First-Line-Therapie entspricht dieser Einsatz von TCI sowohl bei Tacrolimus, als auch bei Pimecrolimus einer Off-Label-Therapie und ist laut Therapiehinweisen unwirtschaftlich [61].

Stufenschema Stufe 3 (moderate Ekzem; mittelschwere atopische Dermatitis)

Für Patienten mit mittelschwer ausgeprägter atopischer Dermatitis, welche durch die oben beschriebenen Behandlungsoptionen keinen zufriedenstellenden Therapieerfolg erfahren, empfehlen die Leitlinien zusätzlich zu den unter Stufe 1 und 2 genannten Maßnahmen den

Einsatz höher potenter TCS der Klasse III und TCI (Tacrolimus). Weiterhin wird mit Stufe 3 auch die proaktive Therapie mit TCS und TCI eingeführt. Im Falle von TCS ist dies allerdings eine Off-Label-Therapie.

TCS und TCI können eine Vielzahl markanter Nebenwirkungen aufweisen. Die Leitlinien geben hier für TCS – insbesondere bei unsachgemäßer Anwendung – beispielsweise Hautatrophie, Teleangiektasien, Hautinfektionen, periorale Dermatitis, steroidinduzierte Rosazea, Striae distensae und Kontaktallergie gegen Glukokortikosteroide an. Des Weiteren können Hypopigmentierung und Akne auftreten [62]. Aufgrund des Sicherheitsprofils ist eine Reduktion des Einsatzes höher potenter TCS für den Patienten wünschenswert. Für TCI werden u. a. ein Brennen der Haut, Juckreiz und ein erhöhtes Risiko für Herpesinfektionen berichtet. Zudem wird ein mögliches kanzerogenes Potential bei langfristigem Einsatz von TCI diskutiert [2, 63]. Aus diesem Grund führte die FDA auch Black-Box-Warnings für TCI (Pimecrolimus und Tacrolimus) ein [64].

Stufenschema Stufe 4 (persistierende, schwere Ekzeme; schwere atopische Dermatitis)

Neben den Maßnahmen der vorherigen Stufen wird für schwere atopische Dermatitis der Einsatz der systemischen immunsuppressiven Therapie empfohlen. Die systemische immunsuppressive Therapie umfasst nichtsteroidale Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil und die kurzzeitige Anwendung systemischer Glukokortikosteroide (OCS).

Die Anwendung nichtsteroidaler Immunsuppressiva wird in den Leitlinien für Kinder mit schwerer atopischer Dermatitis als Off-Label-Therapieoption empfohlen. Der Einsatz von OCS ist dagegen aufgrund gravierender Nebenwirkungen auf die Schubunterbrechung im Rahmen einer Kurzzeittherapie (d. h. auf wenige Wochen) zu begrenzen.

Zu den Nebenwirkungen bei OCS zählen vorübergehende Wachstumsverzögerungen, Osteoporose, Abnahme der Hautdicke, Magenulzera, Cushing-Syndrom, Schwächung des Immunsystems und dadurch eine höhere Infektanfälligkeit und verlangsamte Wundheilung [65]. Zudem gibt es Hinweise, dass es nach Absetzen von OCS zu einem Wiederauftreten und einer Intensivierung der Krankheitsschwere kommen kann (Rebound-Effekt) [66-68].

Doch auch die in der Off-Label-Therapie empfohlenen nichtsteroidalen Immunsuppressiva weisen markante Nebenwirkungen auf. Bei Ciclosporin verweisen die Leitlinien beispielsweise auf eine von Ciclosporin ausgehende Nephrotoxizität. Diese macht eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktionsparameter sowie Blutdruckwerte nötig. Weitere Quellen berichten vom möglichen Auftreten von Tremor, Hypertrichose und Gingivahyperplasie [67, 69]. Besondere Warnhinweise bestehen u. a. für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Infektionen, Lymphomen und anderen Malignomen [69].

Sowohl OCS als auch Ciclosporin sind breit wirksame immunsuppressive Substanzen, welche eine Vielzahl von immunregulatorischen Prozessen sowie Zelltypen beeinflussen. In der Konsequenz ist davon auszugehen, dass viele der von diesen Arzneimitteln ausgehenden

Effekte auch Prozesse und Zellen betreffen, die keine Rolle im Pathomechanismus der atopischen Dermatitis spielen.

Dupilumab adressiert den therapeutischen Bedarf für Kinder mit schweren Verlaufsformen der atopischen Dermatitis

Für viele Patienten mit leichteren Verlaufsformen bestehen mit dem oben beschriebenen Therapiespektrum ausreichende Möglichkeiten, die Symptomatik zufriedenstellend zu kontrollieren. Demgegenüber stehen allerdings Patienten mit schweren Formen der atopischen Dermatitis, für die hinsichtlich des Entzündungsgeschehens und der klinischen Symptomatik nur unbefriedigende Therapiemöglichkeiten bestehen.

Die bei schwereren Verlaufsformen der atopischen Dermatitis auftretenden Symptome, insbesondere der oft extrem starke Juckreiz, können dabei einen gravierenden Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. So können neben Beeinträchtigungen der Schulleistung auch Probleme im sozialen Umfeld bis hin zu schweren psychischen Beeinträchtigungen und Depressionen auftreten [2, 31, 33]. Weitere Erhebungen ergaben, dass die Symptomatik der atopischen Dermatitis bei vielen Patienten so stark ausgeprägt ist, dass erhebliche Auswirkungen auf die Schlafqualität, die Lebensqualität, das Sozialleben, den Alltag sowie das Schulleben berichtet wurden [2, 26, 29, 70].

Diese Beobachtungen legen nahe, dass das derzeitig zur Verfügung stehende Therapiespektrum bei weitem nicht ausreicht, die Symptomatik schwererer Verlaufsformen der atopischen Dermatitis zufriedenstellend zu kontrollieren.

Für Kinder mit atopischer Dermatitis, die nicht in ausreichender Weise auf die zugelassenen, topischen Arzneimittel ansprechen, diese aufgrund von Unverträglichkeiten, Alterseinschränkungen oder Kontraindikationen nicht anwenden können oder aufgrund der zeitlichen Begrenzungen in der Anwendungsdauer absetzen müssen, stehen derzeit keinerlei zugelassene Optionen für die nötige Langzeittherapie zur Verfügung. Dieser Umstand verdeutlicht, wie hoch der therapeutische Bedarf nach indikationsspezifischen, langfristig anwendbaren, effektiven und sicheren Therapeutika für diese Population ist [71].

Die Leitlinien führen zudem aus, dass es günstig sein kann, nach Ablauf bestimmter Zeiträume einen Wechsel der Behandlungsverfahren durchzuführen. Die geeignete Dauer unter einer bestimmten Therapie ergibt sich dabei in Abhängigkeit der individuellen Krankheitssituation und des jeweils aktuell verordneten Regimes. Hinsichtlich der bereits eingeschränkten bzw. unzureichenden Versorgungslage ist ein solcher Therapiewechsel für die oben beschriebene Patientenpopulation kaum möglich.

Somit besteht ein erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für Kinder mit atopischer Dermatitis, die eine systemische Therapie benötigen. Für diese Kinder besteht ein erheblicher Leidensdruck, insbesondere durch den stigmatisierenden Aspekt der Erkrankung, den oft unerträglichen Juckreiz und die damit einhergehende Schlaflosigkeit sowie durch Auswirkungen auf Schule und Sozialkontakte bis hin zu schweren psychischen Beeinträchtigungen und Depressionen.

Mit der Zulassungserweiterung des vollhumanen, spezifisch wirksamen Antikörpers Dupilumab wird erstmals eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für die schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren ermöglicht und damit der große therapeutische Bedarf dieser schwer zu behandelnden, pädiatrischen Population adressiert.

Der hohe therapeutische Wert von Dupilumab wurde für Erwachsene bereits durch den Beschluss des G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bestätigt [72]. Weiterhin wurde die Anwendung von Dupilumab schon kurz nach der Genehmigung für das Inverkehrbringen in der europäischen Leitlinie als Behandlungsempfehlung inkludiert (siehe Abbildung 3-1 auf Seite 10). Auch mit der Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ der deutschen Leitlinie vom 26.06.2020 wird nun die Anwendung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen sowie schweren atopischen Dermatitis (Off-Label) bei Kindern unter 12 Jahren positiv bewertet [73]. Die klinischen Daten für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren zeigen nun, dass Dupilumab auch für die pädiatrische Population den therapeutischen Bedarf decken kann.

Zusammenfassung

Trotz diverser, vornehmlich topisch angewendeter Therapieoptionen, die im Wesentlichen auf Symptomlinderung abzielen, ist bei Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis bislang kein dauerhafter zufriedenstellender Therapieerfolg zu erreichen.

Der Leidensdruck dieser jungen Patienten ist aufgrund der schweren klinischen Symptomatik, der Chronizität der Erkrankung und der durch die Krankheit verursachten Einschränkungen groß. Im Vordergrund steht der oft unerträgliche Juckreiz und die damit einhergehenden Schlafstörungen, die zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen.

Aufgrund der pathophysiologisch ähnlichen Mechanismen steht die atopische Dermatitis oft am Anfang des sogenannten „atopischen Marsches“. Kleinkinder mit AD leiden später im Leben häufig an den klassischen Komorbiditäten, wie Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und Nahrungsmittelallergien, die zusätzlich zum Leidensdruck der Kinder beitragen können. Eine frühzeitige effektive Intervention bei schwerer atopischer Dermatitis kann den natürlichen Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen [71].

Die Chronizität der atopischen Dermatitis macht zudem eine Behandlung oft über Jahre oder Jahrzehnte hinweg notwendig. Gerade für Kinder mit schwerer Verlaufsform ist der therapeutische Bedarf besonders hoch. So finden sich in den Leitlinien für schwere atopische Dermatitis ausschließlich Off-Label-Therapien in Ergänzung zu den bei leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis empfohlenen Topika. Jedoch stehen einer längerfristigen Gabe von stark wirksamen TCS der Klasse III oder der Anwendung der Off-Label-Systemika und OCS schwerwiegende Nebenwirkungen und ein potenzieller Rebound-Effekt entgegen.

Für Kinder mit schwerer atopischer Dermatitis, bei denen die Besserung unter leitliniengerechter Therapie ausbleibt, besteht daher ein erheblicher therapeutischer Bedarf für eine wirksame Langzeittherapie mit gutem Sicherheitsprofil. Durch die bessere Kenntnis der zugrundeliegenden Mechanismen der atopischen Dermatitis gelingt es nun, gezielt Signalwege

der Schlüsselzytokine IL-4 und IL-13 zu blockieren und damit selektiv einzelne Aktivierungskaskaden des Immunsystems zu beeinflussen. Dupilumab als spezifischer monoklonaler Antikörper ist derzeit die einzige zugelassene Behandlungsmöglichkeit, die diesen therapeutischen Bedarf bei schwerer atopischer Dermatitis decken kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Kindern spezifisch für Deutschland sind nur begrenzt vorhanden. Existierende Erhebungen sind darüber hinaus nur bedingt vergleichbar, da sie auf unterschiedlichen methodischen Ansätzen basieren.

Im Rahmen der Dossiererstellung wurde daher eigens eine Analyse von Routinedaten Gesetzlicher Krankenversicherungen (GKV) durchgeführt [74]. Hierbei wurden die Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren ermittelt. Vergleichbare Datenbankanalysen wurden im Rahmen anderer Nutzendossiers bereits herangezogen und von Seiten des IQWiG prinzipiell akzeptiert [75-78]. Darüber hinaus wurde ein analoges Vorgehen auch in den Nutzenbewertungsverfahren zu Dupilumab in der Indikation der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen durch das IQWiG als prinzipiell geeignet anerkannt [79, 80].

Auf Basis der Datenbankanalyse werden in diesem Abschnitt die Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren abgeleitet. Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse werden den Angaben aus der Literatur gegenübergestellt und Abweichungen diskutiert. Bei der Darstellung von Hochrechnungen auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgt zur Berücksichtigung von Unsicherheiten die Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls.

GKV-Routinedatenanalyse

Datenbasis

Zur Herleitung versorgungsepidemiologischer Daten wurde die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) genutzt. Die InGef-Forschungsdatenbank enthält longitudinale Daten der Inanspruchnahme und Ressourcenverbräuche von ca. 8 Millionen Versicherten anonymen aus rund 60 Betriebs- und Innungskrankenkassen (Stand: 12.02.2020). Für Versorgungsforschungsprojekte wird eine

Stichprobe aus den Versichertenanonymen verwendet, welche gemäß der Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland aus der Datenbank gezogen wurde. Diese Stichprobe enthält ca. 4 Millionen Versichertenanonyme pro Jahr und ermöglicht eine longitudinale Betrachtung der Versicherten über sechs Jahre [74]. Die dabei ermittelten absoluten und relativen Häufigkeiten bei Kindern von 6 bis 11 Jahren wurden im Anschluss auf die deutsche Gesamtpopulation hochgerechnet. Die auswertungsrelevante Patientenpopulation basiert auf Patienten, die im jeweiligen Beobachtungsjahr durchgängig versichert waren oder im betrachteten Jahr verstorben sind. Neben den Stammdaten der Patienten wie Alter und Geschlecht wurden insbesondere Angaben zur Diagnose (atopische Dermatitis) sowie zur Arzneimittelversorgung herangezogen. Der Auswertungszeitraum erstreckt sich auf die Jahre 2013 bis 2018.

Methodik

Die Berechnung der 12-Monats-Prävalenz basiert auf dem Zeitraum 2013–2018 der InGef-Forschungsdatenbank. Es wurden Versicherte im Alter von 6 bis 11 Jahren (bezogen auf den 01.01. der jeweiligen Beobachtungsjahre) in die Analyse eingeschlossen, welche über das jeweilige Beobachtungsjahr durchgängig versichert sein mussten oder im betrachteten Jahr verstorben sind.

Die Diagnosen basieren auf der International Classification of Diseases (ICD)-10 Kodierung in der jeweils gültigen Fassung. Zur Berechnung der Prävalenz wurde die folgende ICD-Kodierung herangezogen: L20.- Atopisches (endogenes) Ekzem (folgend L20.). Es ist davon auszugehen, dass die Berechnung auf Grundlage der L20.-basierten Diagnosen eine gute Näherung der tatsächlichen Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland darstellt.

Zur Prävalenzermittlung wurde das für chronische Erkrankungen etablierte M2Q-Kriterium angewendet [81]. Neben Patienten mit einer stationären Hauptdiagnose, wurden Patienten mit mindestens zwei gesicherten ambulanten L20.-Diagnosen in zwei unterschiedlichen Quartalen (M2Q) im betrachteten Jahr herangezogen (siehe Abbildung 3-6).

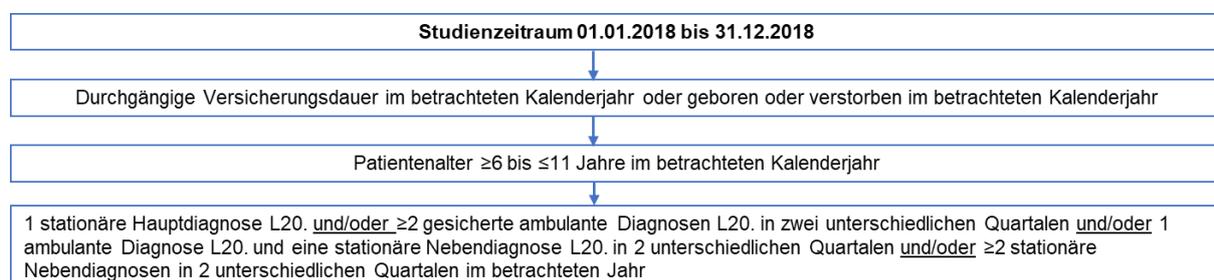


Abbildung 3-6: Versichertenaufgriff zur Prävalenzermittlung

Eine stationäre Hauptdiagnose gilt als ausreichend sicher. Stationäre Nebendiagnosen wurden aufgrund ihrer geringeren Sicherheit im Vergleich zu Hauptdiagnosen wie ambulante

Diagnosen behandelt (M2Q). So wurden auch Patienten mit einer ambulanten L20.-Diagnose und einer stationären L20.-Nebendiagnose bzw. zwei stationären L20.-Nebendiagnosen in zwei unterschiedlichen Quartalen berücksichtigt.

Die Berechnung der Inzidenz für das Jahr 2018 basiert auf dem Zeitraum 2013–2018 der InGef-Forschungsdatenbank. Es wurden Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (bezogen auf das Beobachtungsjahr 2018) in die Analyse eingeschlossen, welche keinerlei L20.-Diagnose (stationär oder ambulant) in den Jahren 2013 bis 2017 aufwiesen und im Jahr 2018 eine Diagnose analog zur Prävalenzermittlung erhielten.

Angaben zur Prävalenz auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse

Tabelle 3-2: Berechnung der Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse

Kinder im Alter von 6–11 Jahren	Versicherte im Datensatz	gesicherte Diagnose einer atopischen Dermatitis ^a	12-Monats-Prävalenz in der Datenbank ^b [%]
2018	210.909	9.692	4,60
Quelle: Auswertung anhand der InGef-Forschungsdatenbank [74] a: L20.- Atopisches (endogenes) Ekzem b: Die Angabe erfolgt in Form gerundeter Werte GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse ergibt sich die in Tabelle 3-2 dargestellte Prävalenz. Um Abweichungen zwischen der eingeschlossenen Versichertenstruktur der InGef-Forschungsdatenbank und der Bevölkerungsstruktur in Deutschland zu berücksichtigen, wurde die Prävalenz hinsichtlich der Einflussgrößen Alter und Geschlecht standardisiert [74]. Die 12-Monats-Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren in Deutschland im Jahr 2018 beträgt demnach **4,60 %**. Hieraus ergeben sich für die Gesamtbevölkerung durch Hochrechnung auf Basis der Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes **200.823** (95 %-KI: 196.845; 204.862) Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit atopischer Dermatitis in Deutschland (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Hochrechnung auf die Anzahl der an atopischer Dermatitis erkrankten Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung 2013–2018

Bezeichnung der Population	12-Monats-Prävalenz ^{a, b, c}	Hochrechnung Gesamtbevölkerung ^{b, c} Anzahl Patienten [95 %-KI]	Hochrechnung GKV-Versicherte ^{b, c} Anzahl Patienten [95 %-KI]
Kinder im Alter von 6–11 Jahren	4,60 %	200.823 [196.845; 204.862]	175.741 [172.260; 179.276]
Quelle: Auswertung anhand der InGef-Forschungsdatenbank [74] a: 12-Monats-Prävalenz innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung b: Berücksichtigt wurde eine Alters- und Geschlechtsstandardisierung c: Die Angabe erfolgt in Form gerundeter Werte			

Angaben zur Prävalenz auf Basis weiterer Quellen

Als weitere Quellen zur Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren in Deutschland wurden zwei relevante Publikationen identifiziert. Da es Hinweise darauf gibt, dass sich die Prävalenz selbst innerhalb Westeuropas stark unterscheidet [82, 83], wurden nur Angaben zur Epidemiologie in Deutschland berücksichtigt. Bei den identifizierten Quellen handelt es sich zum einen um die Daten der zweiten Folgerhebung der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Welle 2, 2014 bis 2017) [84] und zum anderen um die Publikation einer GKV-Routinedatenanalyse [85]. Diese werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

KiGGS ist Bestandteil des Gesundheitsmonitorings am Robert Koch-Institut und beinhaltet unter anderem wiederholt durchgeführte und für Deutschland repräsentative Querschnitterhebungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren. Bislang wurden zwei KiGGS-Studien durchgeführt (KiGGS Welle 1 und 2) [84, 86]. KiGGS Welle 2, die aktuellere der KiGGS-Studien, fand von 2014 bis 2017 statt. Im Rahmen der Erhebung wurden Angaben zu allergischen Erkrankungen bei den Eltern erfragt; aus diesen Angaben wurden Lebenszeit- und 12-Monats-Prävalenzen allergischer Erkrankungen der Kinder und Jugendlichen abgeleitet [84]. Insgesamt wurden in der Indikation der atopischen Dermatitis Daten zu 14.722 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren erhoben. Es ergaben sich als 12-Monats-Prävalenzen 8,0 % (95 %-KI: 6,9; 9,2) für die Altersgruppe 3 bis 6 Jahre, 7,0 % (95 %-KI: 6,0; 8,3) für die Altersgruppe 7 bis 10 Jahre und 5,5 % (95 %-KI: 4,6; 6,5) für die Altersgruppe 11 bis 13 Jahre.

Die Analyse von Augustin *et al.* umfasst GKV-Versicherte im Alter unter 18 Jahren der Gmünder Ersatzkasse im Jahr 2009 [85]. In die Analyse gingen 293.181 Kinder und Jugendliche ein. Dabei wurden anhand von L20.-Diagnosen Prävalenzen von 12,87 % bei den Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren, 10,32 % im Alter von 7 bis 10 Jahren und von 8,7 % im Alter von 11 bis 13 Jahren berichtet.

Fazit zur Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern in Deutschland

Der mit Hilfe der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Wert von 4,60 % (Tabelle 3-3) liegt hierbei unter den Prävalenzwerten von KiGGS und Augustin *et al.* Eine direkte Vergleichbarkeit der hier angeführten Erhebungen ist allerdings nicht gegeben. Dafür sind die

Erhebungsmethoden, die Analysezeiträume, die beobachteten Altersgruppen, sowie die Jahre der Durchführung zu unterschiedlich. Entsprechend sind auch die aus den genannten Studien abgeleiteten Prävalenzen nicht direkt mit den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse von Sanofi vergleichbar.

So sind Erhebungen wie KiGGS, im Zuge derer ärztliche Diagnosen indirekt durch die Eltern der Patienten berichtet werden [84], mit größerer Unsicherheit behaftet als die Auswertung gesicherter ärztlicher Diagnosen auf Basis von Abrechnungsdaten. Im Falle indirekt berichteter Diagnosen liegen keine direkt überprüfbaren ärztlichen Angaben zur Erkrankung vor und eine Aushändigung einer schriftlichen Dokumentation der Diagnose an GKV-versicherte Patienten oder deren Eltern erfolgt in der Regel nicht [84, 86]. Bei entsprechenden Erhebungen kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass ärztliche Diagnosen in den Studien falsch wiedergegeben werden.

In der GKV-Routinedatenanalyse von Augustin *et al.* wurden die Daten einer einzelnen Krankenkasse (Gmünder Ersatzkasse mit 1,64 Millionen Versicherten) herangezogen, die bereits aus dem Jahr 2009 stammen [85]. Die erhobenen Daten beziehen sich somit auf einen kleineren Datenpool und sind weniger aktuell als die für dieses Dossier durch Sanofi durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse (60 Betriebs- und Innungskrankenkassen mit rund 8 Millionen Versicherten anonymen). Darüber hinaus sind der Publikation keine genaueren Angaben zur Diagnosestellung zu entnehmen; vermutlich reichte bereits eine gesicherte ambulante Diagnose L20. im Jahr 2009 aus, um in die Analyse einzugehen. Dies könnte zu der höheren Prävalenz im Vergleich zu der durch Sanofi vorgelegten Analyse beitragen. Für chronische Erkrankungen, wie der atopischen Dermatitis, ist die Diagnosestellung in zwei unterschiedlichen Quartalen (M2Q) ein etabliertes Kriterium zur Einbeziehung in die Analyse. Dies entspricht auch der Vorgehensweise bei der Ermittlung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA) der Krankenkassen [87]. Sanofi erachtet daher das Heranziehen von Patienten mit mindestens zwei ambulanten L20.-Diagnosen (oder stationären Nebendiagnosen) in zwei unterschiedlichen Quartalen (M2Q) im betrachteten Jahr neben Patienten mit stationärer Hauptdiagnose als adäquat zur Prävalenzermittlung.

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Prävalenz der atopischen Dermatitis

Die Häufigkeit des Auftretens der atopischen Dermatitis variiert in Abhängigkeit des Alters. Kinder sind deutlich häufiger betroffen als Erwachsene [88]; der Trend einer abnehmenden Prävalenz mit zunehmendem Alter zeigt sich bereits bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren (siehe Abbildung 3-7) [74]. Eine solche Altersstruktur wird durch die oben bereits erwähnten Quellen [84, 85] gestützt, die ebenso eine kontinuierliche Abnahme der Prävalenz mit zunehmendem Alter der Kinder berichten. In der Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren sind Mädchen und Jungen in etwa gleich häufig betroffen.

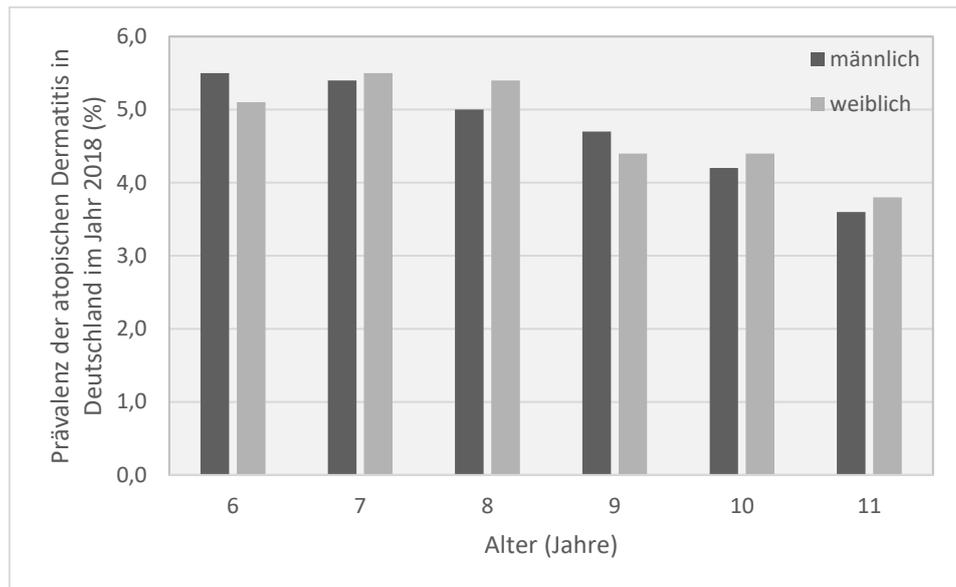


Abbildung 3-7: Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung von Kindern mit atopischer Dermatitis in Deutschland (L20.-basierte Diagnosen, 2018 aus [74])

Angaben zur Inzidenz der atopischen Dermatitis

Aus der Literatur konnte keine Quelle mit spezifischen Angaben zur Inzidenz der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren in Deutschland identifiziert werden. Daher wurde der Herleitung einer 12-Monats-Inzidenz Daten einer weiteren GKV-Routinedatenanalyse zugrunde gelegt. Diese beruht ebenfalls auf der InGef-Forschungsdatenbank [74]. Wie zur Erhebung der Prävalenz wurde die Ableitung der Inzidenz aus den Datensätzen der Kassendatenanalyse anhand gesicherter L20.-Diagnosen innerhalb des Beobachtungszeitraums vorgenommen. Zur Ermittlung der Inzidenz wurde die für die Prävalenzermittlung bereits beschriebene Diagnosedefinition für das Jahr 2018 angewendet. Darüber hinaus durfte keine L20.-Diagnose (stationär oder ambulant) in den Jahren 2013 bis 2017 vorliegen. Durch diese 5-jährige Baseline-Periode können prävalente Fälle identifiziert und von der Inzidenzberechnung ausgeschlossen werden.

Nach 5 diagnosefreien Vorjahren erhielten im Jahr 2018 gerundet 0,22 % der versicherten Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren die Diagnose atopische Dermatitis [74]. Für Deutschland entspricht dies einer Anzahl von **9.667** (95 %-KI: 8.660; 10.761) jährlichen Neuerkrankungen an atopischer Dermatitis unter Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren im Jahr 2018 [74].

Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz

Zur Angabe der Prävalenz wurden GKV-Routinedatenanalysen sowie publizierte Quellen herangezogen. Aufgrund der Unterschiede in der Methodik der einzelnen Erhebungen ist eine unmittelbare Vergleichbarkeit der Quellen allerdings nicht gegeben. Es wird deshalb auf die Angabe eines quellenübergreifenden Prävalenzwertes verzichtet. Da die durch Sanofi beauftragte GKV-Routinedatenanalyse die aktuellste der verfügbaren Erhebungen zur atopischen Dermatitis in Deutschland darstellt und die Operationalisierung der Forschungsfrage einem pragmatischen Ansatz folgt, werden alle im Folgenden berechneten epidemiologischen

Kennzahlen auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse abgeleitet und Unsicherheiten durch die Angabe von Konfidenzintervallen quantifiziert.

Zur Angabe der Inzidenz steht zudem mit der durch Sanofi beauftragten GKV-Routinedatenanalyse nur eine einzelne Quelle zur Verfügung, sodass Angaben zur Inzidenz mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden sind.

Weitere Unsicherheitsfaktoren, die sich im Zusammenhang mit den genannten Quellen zur Ableitung der Prävalenz und Inzidenz ergeben, sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Unsicherheitsfaktoren relevanter Quellen zur Ableitung der Prävalenz und Inzidenz

Quellen	Unsicherheitsfaktoren
Angaben aus GKV-Routinedatenanalysen anhand von Diagnosen nach ICD-10	<p>Für dieses Dossier durchgeführte GKV-Routinedatenanalysen [74] und Publikation von Augustin <i>et al.</i> [85]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abrechnungsdaten (wurden nicht primär zur Analyse epidemiologischer Fragestellungen erhoben) • Aktualitätsgrad <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeitverzug von 2 Jahren (Prävalenz und Inzidenz [74]) ○ Zeitverzug von 11 Jahren (Prävalenz [85]) • Verfügbarer Analysezeitraum • Operationalisierung der Forschungsfrage • Unsichere analyseübergreifende Vergleichbarkeit aufgrund abweichender Anzahl notwendiger Diagnosen nach ICD-10 pro Jahr
Angaben aus Querschnittserhebungen bzw. Befragungen	<p>KiGGS-Studie [84]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indirekte Berichterstattung durch die Eltern der Patienten • Keine direkt überprüfbaren ärztlichen Angaben zur Erkrankung • Aktualitätsgrad (Zeitverzug von 3 Jahren) • Verfügbarer Analysezeitraum
ICD-10: International Classification of Diseases	

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Im vorliegenden Dossier wird von einer derzeit stabilen Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland ausgegangen. Wie das Robert Koch-Institut in seiner Gesundheitsberichterstattung 2015 ausführt, ist der Anstieg der an atopischer Dermatitis erkrankten Patienten, der bis in die 1990er Jahre zu beobachten war, in den letzten 10 Jahren zum Stillstand gekommen [89]. Dieser Trend war sowohl für Erwachsene, als auch für Kinder zu beobachten: Während die Häufigkeit der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen über die letzten Jahre weitgehend konstant geblieben ist, gibt es bei Kindern und Jugendlichen womöglich sogar einen leichten

Rückgang [86, 89, 90]. In den zuvor bereits erwähnten KiGGS-Studien Welle 1 und 2 zeigte sich kaum Veränderung der ermittelten Prävalenzen zwischen den Jahren 2009-2012 (Welle 1) und 2014-2017 (Welle 2) [84, 86]. Auch die von Sanofi durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse zeigt eine konstante Prävalenz der atopischen Dermatitis für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren in Deutschland (siehe [74]).

Geht man somit auch von einer konstanten Prävalenz bis zum Jahr 2025 aus, so sind mögliche Ursachen für eine Zu- oder Abnahme von Patienten mit atopischer Dermatitis vor allem in Veränderungen der Bevölkerungszahl zu finden. Daher werden zur Berechnung der Prävalenzentwicklung eine Prognose des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungsentwicklung zugrunde gelegt [81]. Tabelle 3-5 fasst die Prognosen des Statistischen Bundesamtes für die Jahre 2019-2025 sowie die sich daraus ergebenden Auswirkungen auf die Zahl der Kinder mit atopischer Dermatitis in Deutschland zusammen.

Tabelle 3-5: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für Inzidenz und Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren in Deutschland

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren ^a (in Mio.)	4,4	4,4–4,5	4,5–4,6	4,6–4,7	4,7–4,8	4,8–4,9	4,8–4,9
Patientenzahl Gesamtbevölkerung ^b	202.400	202.400–207.000	207.000–211.600	211.600–216.200	216.200–220.800	220.800–225.400	220.800–225.400
Neuerkrankte Gesamtbevölkerung ^c	9680	9680–9900	9900–10120	10120–10340	10340–10560	10560–10780	10560–10780
Quelle: eigene Berechnung							
a: Die Spanne ergibt sich aus den Hauptvarianten 10 („Bevölkerungsminimum“) und 11 („Bevölkerungsmaximum“) der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2019 in Form gerundeter Werte [81]							
b: Unter Annahme einer konstanten Prävalenz von 4,60 %							
c: Unter Annahme einer konstanten Inzidenz von 0,22 %							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dupilumab	11.143–16.190	9.674–14.065

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Für eine systemische Therapie ihrer atopischen Dermatitis kommen gemäß Stufenschema der deutschen und der europäischen konsensbasierten Leitlinien solche Patienten in Frage, deren Erkrankung mit rezeptpflichtigen topischen Therapien (TCS oder TCI) nicht ausreichend kontrollierbar ist bzw. für die der Einsatz topischer Therapien in der für einen ausreichenden klinischen Effekt notwendigen Wirkstoffstärke nicht oder nicht mehr ratsam ist (siehe Abschnitt 3.1.2 und Abbildung 3-1 / Abbildung 3-2) [2, 25, 73, 91]. Da dieses Kriterium nicht allein anhand eines gegebenen Schweregrades beurteilt werden kann, bieten die in Abschnitt 3.2.1 dargestellten allgemeinen Angaben zur Krankheitsschwere in Deutschland keine ausreichende Grundlage, die Zielpopulation für Dupilumab gezielt abzuleiten.

Für das vorliegende Dossier erfolgt somit die Ableitung der versorgungsrelevanten Zielpopulation anhand einer longitudinalen Auswertung von GKV-Routinedaten zur Bestimmung des Anteils an Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Die Datenbasis bildet erneut die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene InGef-Forschungsdatenbank [74]. Innerhalb der Population der Kinder von 6 bis 11 Jahren wird zunächst der Anteil der Patienten mit diagnostizierter atopischer Dermatitis bestimmt. Aus diesen Patienten werden wiederum nur solche berücksichtigt, die zusätzlich die Verordnung eines indikationstypischen Arzneimittels und hierbei gemäß Stufenschema für systemische Therapien in Betracht kommen (siehe Abschnitt 3.1.2 und Abbildung 3-1 / Abbildung 3-2). Im Folgenden wird die nach diesem grundsätzlichen Vorgehen bestimmte Zielpopulation für Dupilumab schrittweise hergeleitet und die zugrundeliegende Rationale begründet.

Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2018

Patienten mit L20.-Diagnose

Die Basispopulation der Analyse umfasst Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren (im Jahr 2018), die innerhalb des Zeitraumes von 2016 bis 2018 beobachtbar waren. Eine gesicherte Diagnose einer atopischen Dermatitis wurde entsprechend der Definition bei der Ermittlung der Prävalenz in 3.2.3 anhand stationärer und/oder ambulanter L20.-Diagnosen hergeleitet.

Der relevante Datensatz enthält insgesamt 183.934 Versicherte im Alter von 6 bis 11 Jahren, unter denen für 8.531 Patienten entsprechende Diagnosen nach den oben genannten Kriterien gestellt wurden. Dies entspricht einem Anteil von **4,64 %** [74].

Patienten mit Behandlungsmustern, die bei einer schweren atopischen Dermatitis in Frage kommen

Aus der ermittelten Anzahl an Patienten mit Diagnosestellung nach den oben dargestellten Kriterien, erfolgte zur Ableitung der Zielpopulation in einem zweiten Schritt die Erhebung des Anteils an Patienten in vier verschiedenen Behandlungsmustern, die indikationstypische Arzneimittelversorgung, Hospitalisierung und/oder UV-Therapie umfassten. Dabei wurden Patienten auf Vorliegen der Behandlungsmuster gemäß Tabelle 3-7 untersucht.

Tabelle 3-7: Behandlungsmuster

Behandlungsmuster	Therapie	Rationale
Behandlungsmuster 1 Therapie für schwere atopische Dermatitis im Jahr 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung und/oder • systemische Therapie (OCS, Mycophenolat-Mofetil, Ciclosporin, Azathioprin, Methotrexat) und/oder • UV-Therapie 	<p>Die Inanspruchnahme dieser Therapieoptionen im Jahr 2018 zeigt, dass diese Patienten schwer betroffen sind und in die Zielpopulation von Dupilumab fallen würden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß Leitlinien werden Hospitalisierung und systemische immunsuppressive Therapien zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis empfohlen. OCS sind hierbei auf die Schubunterbrechung im Rahmen einer Kurzzeittherapie zu begrenzen. • UV-Therapie wird für diese Altersgruppe in der deutschen Leitlinie nicht empfohlen. Bei Behandlung mittels UV-Therapie ist daher von einem schweren Erkrankungsbild auszugehen.

Behandlungsmuster	Therapie	Rationale
<p>Behandlungsmuster 2</p> <p>Wiederholt TCS III oder IV im Jahr 2018 mit schweren Therapiemaßnahmen im Jahr 2016 und/oder 2017^a</p>	<p>2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mind. 2 Verordnungen TCS III und/oder • mind. 1 Verordnung TCS III und mind. 1 Verordnung TCS IV und/oder • mind. 2 Verordnungen TCS IV und/oder • mind. 1 Magistralrezeptur^b und mind. 1 Verordnung TCS III an unterschiedlichen Tagen und/oder • mind. 1 Magistralrezeptur^b und mind. 1 Verordnung TCS IV an unterschiedlichen Tagen <p>UND</p> <p>schweren Therapiemaßnahmen 2017 oder 2016^a</p>	<p>Eine wiederholte Gabe von stark wirksamen oder sehr stark wirksamen TCS im Jahr 2018 und eine Therapie nach Behandlungsmuster 1 und/oder wiederholte Verordnung von stark bis sehr stark wirksamen TCS in den zwei Vorjahren lässt auf ein schweres Erkrankungsbild schließen, das dem Anwendungsgebiet von Dupilumab entspricht.</p>
<p>Behandlungsmuster 3</p> <p>Eskalation: Tacrolimus (proaktiv) gefolgt von TCS III oder IV im Jahr 2018 mit schweren Therapiemaßnahmen im Jahr 2016 und/oder 2017^a</p>	<p>2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mind. 1 Verordnung von Tacrolimus mit nachfolgender Verordnung TCS III bzw. TCS IV mit einem Mindestabstand von 4 Wochen <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • schweren Therapiemaßnahmen 2017 oder 2016^a 	<p>Eine Verordnung von stark wirksamen oder sehr stark wirksamen TCS nach mindestens einer Verordnung von Tacrolimus spiegelt die Behandlung eines Krankheitsschubes und einer Therapieeskalation wider, z.B. nach proaktiver Therapie mit Tacrolimus. Zusammen mit schweren Therapiemaßnahmen in den Vorjahren spricht dies für ein schweres Erkrankungsbild, das dem Anwendungsgebiet von Dupilumab entspricht.</p>
<p>Behandlungsmuster 4</p> <p>Steigerung TCS-Stärke: TCS II gefolgt von TCS III oder IV im Jahr 2018 mit schweren Therapiemaßnahmen im Jahr 2016 und/oder 2017^a</p>	<p>2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mind. 1 Verordnung TCS II mit nachfolgender Verordnung TCS III bzw. TCS IV <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • schweren Therapiemaßnahmen 2017 oder 2016^a 	<p>Behandlungsmuster 4 stellt eine weitere Eskalation der Therapie dar, die aufgrund eines Krankheitsschubs nötig sein kann. In manchen Fällen sind die Sorgeberechtigten aber auch sehr zögerlich mit höher wirksamen TCS, sodass eine allmähliche Therapieeskalation stattfindet. Bei Behandlungsmuster 4 haben Patienten im Jahr 2018 zuerst mittelstarke TCS angewandt gefolgt von stark wirksamen oder sehr stark wirksamen TCS. Zusammen mit schweren Therapiemaßnahmen in den Vorjahren</p>

Behandlungsmuster	Therapie	Rationale
		spricht dies für ein schweres Erkrankungsbild, das dem Anwendungsgebiet von Dupilumab entspricht.
<p>a: Schwere Therapiemaßnahmen im Jahr 2016 und/oder 2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung und/oder • systemische Therapie (OCS, Mycophenolat-Mofetil, Ciclosporin, Azathioprin, Methotrexat) und/oder • UV-Therapie und/oder • wiederholte Verordnungen von TCS III bzw. IV im Jahr 2016 und/oder 2017 <p>b: Magistralrezepturen wurden nur dann berücksichtigt, wenn zusätzlich an einem anderen Datum die Wirkstoffklassen TCS III oder TCS IV) verordnet wurden.</p> <p>TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide</p>		

Da die zugelassenen Therapieoption für eine schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren stark begrenzt sind bzw. mit langfristigen Nebenwirkungen verbunden sind, ist davon auszugehen, dass selbst Kinder mit einer schweren atopischen Dermatitis im Jahr 2018 nicht alle gemäß Behandlungsmuster 1 (beinhaltet systemische Therapien, Hospitalisierung, UV-Therapie) versorgt wurden. Die Behandlungsmuster 2 bis 4 umfassen daher für das Jahr 2018 auch weniger potente, topische Therapieoptionen der Stufen „mild/leicht“ und „moderat“ des Stufenschemas (siehe 3.2.2 und Abbildung 3-1/Abbildung 3-2) in Verbindung mit einer Therapie für schwere atopische Dermatitis (analog zu Behandlungsgruppe 1) in den zwei Vorjahren (2017 und/oder 2016) und/oder wiederholter Verordnung von stark bis sehr stark wirksamen TCS. Die Inanspruchnahme über die Jahre 2016 bis 2018 zeigt, dass die Patienten der Behandlungsmuster 2 bis 4 schwer betroffen sind und in die Zielpopulation von Dupilumab fallen. Die Verordnungen der indikationstypischen Arzneimittel bzw. UV-Therapie waren jeweils verknüpft mit einer L20.-Diagnose im gleichen Quartal vom gleichen Arzt und/oder der gleichen Betriebsstätte bzw. bei Hospitalisierung mit der dem Fall zugeordneten L20.-Diagnose.

OCS werden nicht für die Dauertherapie der atopischen Dermatitis empfohlen und sollen bei Kindern nur sehr restriktiv und maximal für die Schubunterbrechung im Rahmen einer Kurzzeittherapie eingesetzt werden (siehe 3.2.2). Dies wurde auch vom G-BA berücksichtigt, indem OCS nicht als Teil der zVT bestimmt wurde (siehe 3.1.1). Da OCS für ein breiteres Spektrum an Erkrankungen eingesetzt werden können, wurden bei der Herleitung der Größe der Zielpopulation für OCS-Verordnungen weitere Informationen zu Diagnosen und Verordnern berücksichtigt. Wie für alle berücksichtigten Arzneimittelverordnungen in dieser Analyse musste bei jeder OCS-Verordnung eine quartalsgleiche L20.-Diagnose mit gleicher Arzt- und/oder Betriebsstättennummer vorliegen. Darüber hinaus wurden OCS-Verschreibungen nur von Dermatologen, Kinderärzten und Hausärzten berücksichtigt. Da Patienten der Zielpopulation häufig komorbides Asthma haben, für welches OCS einen Bestandteil des Stufenschemas in der leitliniengerechten Behandlung darstellen [92], wurde die Größe der Zielpopulation als Spanne ermittelt. Dabei sind bei der oberen Grenze der Spanne

auch Patienten mit komorbidem Asthma inkludiert. Da bereits eine Verordnung von OCS zur Zuteilung zu Behandlungsmuster 1 genügt und somit keine spezifischen Arzneimittel der schweren atopischen Dermatitis berücksichtigt werden, ist die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für die obere Grenze der Spanne potentiell überschätzt. In einem weiteren Schritt wurden daher zur Ermittlung der unteren Grenze der Spanne OCS-Verordnungen nur berücksichtigt, wenn die Verordnung vom gleichen Arzt (Dermatologe, Kinderarzt oder Hausarzt) wie die L20.-Diagnose stammt und dieser Arzt keine quartalsgleiche J45.-Diagnose (Asthma) gestellt hat.

Tabelle 3-8 fasst die Verteilung der Behandlungsmuster sowie die sich daraus ergebende Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung (Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren) und GKV-Population in Deutschland zusammen.

Um strukturelle Abweichungen zwischen der im GKV-Datensatz eingeschlossenen Patientenpopulation und der deutschen Gesamtbevölkerung bzw. der gesamten GKV-Population Rechnung zu tragen, wurden die Hochrechnungen zum Umfang der den Behandlungsmuster entsprechenden Populationen in der Gesamtbevölkerung bzw. GKV-Population hinsichtlich der Einflussgrößen Alter und Geschlecht standardisiert. Gemäß Modulvorlage sind zur Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV die amtlichen Mitgliederstatistiken des Bundesministeriums für Gesundheit zu verwenden. Da innerhalb dieser Statistiken jedoch keine Angaben zur Altersverteilung der Versicherten gemacht werden, wurden für die Hochrechnung zusätzliche Quellen hinzugezogen. Die Hochrechnung auf gesetzlich krankenversicherte Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren erfolgte mit Hilfe der Auswertungen des Bundesamtes für soziale Sicherung (Risikostrukturausgleich, Risikogruppenanteile, Grundlagenbescheide 2013 bis 2018) und mit Hilfe der Daten des Statistischen Bundesamtes [74]. Die Erhebungen des Bundesamtes für soziale Sicherung zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich liefern repräsentative und aktuelle Daten zum Geschlecht und Alter der gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung. Mit Hilfe der Auswertung zu den GKV-Ausgabenprofilen nach Alter lässt sich bestimmen, wie viele GKV-Versicherte ein Alter von 6 bis 11 Jahren aufweisen. Die GKV-Hochrechnungen gelten nur approximativ, da keine exakte Information über die Versichertenanzahl in den Bundesländern für die einzelnen Altersjahre 6 bis 11 zur Verfügung steht.

Tabelle 3-8: Anteile der Behandlungsmuster und Ableitung der Zielpopulation für Dupilumab für die GKV-Population [74]

Patientenpopulation	Anzahl Patienten in der GKV-Routine-datenanalyse	Hochrechnung Gesamtbevölkerung^{a,b} Anzahl Patienten [95 %-KI]	Hochrechnung GKV-Versicherte^{a,b} Anzahl Patienten [95 %-KI]
gesicherte Diagnose einer atopischen Dermatitis	8.531	202.967 [198.682–207.322]	176.721 [172.991–180.512]

Patientenpopulation	Anzahl Patienten in der GKV-Routinedatenanalyse		Hochrechnung Gesamtbevölkerung ^{a,b} Anzahl Patienten [95 %-KI]		Hochrechnung GKV-Versicherte ^{a,b} Anzahl Patienten [95 %-KI]	
	Untere Grenze ^c	Obere Grenze ^d	Untere Grenze ^c	Obere Grenze ^d	Untere Grenze ^c	Obere Grenze ^d
Behandlungsmuster 1	195	414	4.659 [4.028–5.361]	9.874 [8.946–10.874]	4.039 [3.492–4.648]	8.575 [7.769–9.442]
Behandlungsmuster 2	291	313	6.937 [6.163–7.783]	7.462 [6.658–8.337]	6.028 [5.355–6.762]	6.484 [5.785–7.243]
Behandlungsmuster 3	31	31	738 [502–1.049]	738 [502–1.049]	642 [436–912]	642 [436–912]
Behandlungsmuster 4	16	18	379 [217–617]	427 [253–675]	331 [189–538]	373 [221–589]
Überschneidungsfreie Summe aller vier Behandlungsmuster	467	679	11.143 [10.155–12.201]	16.190 [14.995–17.456]	9.674 [8.816–10.592]	14.065 [13.027–15.164]

a: Hochrechnung auf Basis der Alters- und Geschlechtsgruppe nach der Systematik des Risikostrukturausgleichs (GKV) bzw. auf Basis der Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes (Gesamtbevölkerung) [74]
b: Die Angabe erfolgt in Form gerundeter Werte
c: Asthma bei OCS-Verordnungen ausgeschlossen
d: Asthma bei OCS-Verordnungen inkludiert
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall

Die oben beschriebene Herleitung wurde auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt und schließt daher ausschließlich gesetzlich krankenversicherte Patienten ein [74]. Da derzeit keine Hinweise dafür vorliegen, dass sich die epidemiologischen Eckdaten zwischen an atopischer Dermatitis erkrankten GKV-Versicherten und anderweitig Versicherten wesentlich unterscheiden, wird zur Angabe einer nicht auf GKV-Versicherte beschränkten Zielpopulation analog zur oben beschriebenen Herleitung verfahren.

Es ergibt sich daher im Anwendungsgebiet von Dupilumab in der Gesamtbevölkerung eine Spanne von 11.143–16.190 Patienten sowie **9.674–14.065** Patienten innerhalb der GKV-Versicherten.

Vollständigkeit der durch die GKV-Routinedatenanalyse identifizierten Patienten

Der lange Beobachtungszeitraum deckt die im Rahmen der atopischen Dermatitis auftretenden Wechsel zwischen Exazerbationen und Phasen zwischenzeitlicher Besserung der Symptomatik ab. Ein möglicher Grund, trotz unkontrollierter Symptomatik keine systemische Therapie erhalten zu haben, besteht bei Kindern in erster Linie darin, dass mit Ausnahme von OCS die systemische Therapie nicht zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren zugelassen ist. Eine Behandlung mit OCS wird dagegen von den Leitlinien für Kinder nicht empfohlen (siehe 3.2.2). Diesem Umstand wurde Rechnung getragen, indem Patienten der Behandlungsgruppen 2–4 auch bei wiederholter Verordnung von TCS III bzw. IV zur Zielpopulation gerechnet wurden (siehe oben).

Unsicherheiten in der Ableitung der Zielpopulation für Dupilumab

Unsicherheiten ergeben sich naturgemäß durch die Einschränkung auf eine bestimmte Diagnosegruppe nach ICD-10. Fehldiagnosen, im Zuge derer eine atopische Dermatitis nicht als solche erkannt wird, sind dabei ebenso wenig auszuschließen, wie eine fälschlicherweise als L20. diagnostizierte andere Dermatose.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich potenziell aus der Einschränkung auf Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Trotz des langen Beobachtungszeitraums kann nicht vollends ausgeschlossen werden, dass sich für eine geringe Anzahl an Patienten, mit mehrjähriger, zufriedenstellender Therapie ohne Systemika oder stark wirksamen TCS, die Notwendigkeit ergibt, eine systemische Therapie zu erhalten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dupilumab	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie mit Dupilumab in Betracht kommen	beträchtlich	9.674–14.065

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientenpopulation, für die auf Basis der in Modul 4 dargestellten Evidenz ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht in vollem Umfang der in Abschnitt 3.2.4 abgeleiteten Zielpopulation für die Anwendung von Dupilumab (siehe Tabelle 3-6 und Tabelle 3-8). Die Herleitung dieser Patientenpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 dient dem Ziel, valide Quellen zur Erkrankung und dem therapeutischen Bedarf, sowie zur Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis zu identifizieren und die Zielpopulation herzuleiten. Für diese Abschnitte wurden orientierende Literaturrecherchen bzw. Handsuchen in der Datenbank Medline durchgeführt.

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgte in erster Linie mittels der identifizierten Primär- und Sekundärliteratur, sowie durch die deutsche und europäische Leitlinie. Zudem wurden ergänzend G-BA-Beschlüsse sowie Fachinformationen entsprechender Arzneimittel herangezogen.

Epidemiologische Kennzahlen der atopischen Dermatitis bei Kindern sind für Deutschland nur begrenzt vorhanden. Die identifizierten Quellen ermöglichen keine gezielte Aussage für die Altersklasse von 6 bis 11 Jahren oder der schweren Verlaufsform [84, 85]. Zur Herleitung von Prävalenz und Inzidenz, sowie der Zielpopulation der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, wurde daher eine Analyse von Routinedaten Gesetzlicher Krankenversicherungen (GKV) durchgeführt. Hierzu wurde die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) genutzt. Hintergrund und Methodik der GKV-Routinedatenanalyse werden im Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils an GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in Deutschland sowie Informationen des Bundesamtes für soziale Sicherung zusätzlich zu den Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. (2006): Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 118:152-69.
2. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges*; 14(1):e1-75.
3. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schappi G, et al. (2017): Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *The Journal of allergy and clinical immunology*; 139(4s):S58-s64.
4. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A (2014): The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Deutsches Arzteblatt international*; 111(29-30):509-20, i.
5. Volc-Platzer B (2019): Neurodermitis bei Jugendlichen. *Österreichische Ärztezeitung*; (13/14):18-24.
6. Fölster-Holst R, Dähnhardt-Pfeiffer S, Dähnhardt D, Proksch E (2012): The role of skin barrier function in atopic dermatitis: an update. *Expert Review of Dermatology*; 7(3):247-57.
7. Kim DW, Park JY, Na GY, Lee SJ, Lee WJ (2006): Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *International journal of dermatology*; 45(6):698-701.
8. Nithya S, Radhika T, Jeddy N (2015): Loricrin - an overview. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*; 19(1):64-8.
9. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. (2009): Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 124(3 Suppl 2):R7-r12.
10. Irvine AD, McLean WH, Leung DY (2011): Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *The New England journal of medicine*; 365(14):1315-27.
11. Cabanillas B, Brehler A-C, Novak N (2017): Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 17(4):309-15.
12. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, Czarnowicki T, Huynh T, Tran G, et al. (2016): Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 138(6):1639-51.

13. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E (2019): Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*; 28(7):756-68.
14. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E (2015): Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*; 7(10):1043-58.
15. Wills-Karp M, Finkelman FD (2008): Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Science signaling*; 1(51):pe55-pe.
16. Kaesler S, Volz T, Skabytska Y, Köberle M, Hein U, Chen KM, et al. (2014): Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 134(1):92-9.
17. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG (2011): Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 127(6):1420-32.
18. Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2015): The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 135(2):324-36.
19. Leung DY, Guttman-Yassky E (2014): Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 134(4):769-79.
20. Suarez-Farinas M, Tintle S, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles KE, Cardinale I, et al. (2011): Non-lesional atopic dermatitis (AD) skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 127(4):954-64.e1-4.
21. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG (2011): Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 127(5):1110-8.
22. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2019): Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 143(1):1-11.
23. Harb H, Chatila TA (2020): Mechanisms of Dupilumab. *Clinical & Experimental Allergy*; 50(1):5-14.
24. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 71(6):1218-33.
25. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(5):657-82.
26. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. (2016): Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 74(3):491-8.
27. Langanbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M (2014): Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 28(6):719-26.

28. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC (2013): Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27(2):e239-42.
29. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. (2006): Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 118(1):226-32.
30. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 70(2):338-51.
31. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard A-S, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP (2018): Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 79(3):448-56.e30.
32. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, Dantoft TM, Skov L, Gislason GH, et al. (2018): Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy*; 73(1):214-20.
33. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL (2013): Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 131(2):428-33.
34. 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. *The Journal of investigative dermatology*; 135(4):984-91.
35. Schmitt J, Romanos M, Pfennig A, Leopold K, Meurer M (2009): Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol*; 161(4):878-83.
36. Baker BS (2006): The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*; 144(1):1-9.
37. Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica*; Suppl. 92:44-7.
38. Dondi A, Ricci L, Neri I, Ricci G, Patrizi A (2013): The switch from non-IgE-associated to IgE-associated atopic dermatitis occurs early in life. *Allergy*; 68(2):259-60.
39. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD (2016): Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*; 15(1):35-50.
40. Rehal B, Armstrong A (2011): Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*; 6(4):e17520.
41. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) (1993): Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*; 186(1):23-31.
42. Tofte S, Graeber M, Cherill R., Omoto M., Thurston M., Hanifin J.M., (1998): Eczema area and severity Index (EASI): A new tool to evaluate atopic dermatitis. Posters - Acne and related disorders P48. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 11(Suppl: 2):197.
43. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M (2001): The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*; 10(1):11-8.

44. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. (2014): The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 134(4):800-7.
45. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL (2016): A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 74(2):288-94.
46. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) (2020): Core Outcomes for trials. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.homeforeczema.org/research/index.aspx>.
47. Spuls PI, Gerbens LAA, Simpson E, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, Thomas KS, et al. (2017): Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. *British Journal of Dermatology*; 176(4):979-84.
48. Charman CR, Venn AJ, Williams HC (2004): The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*; 140(12):1513-9.
49. Schmitt J, Langan S, Williams HC, European Dermato-Epidemiology N (2007): What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 120(6):1389-98.
50. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, et al. (2019): Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*; 181(4):761-9.
51. sanofi-aventis groupe (2016): Briefing Book for Patient-Reported Outcome Instruments Included in the Phase 3 Clinical Trial of Dupilumab: Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS); Patient-Oriented Eczema Measure (POEM); Dermatology Life Quality Index (DLQI); Hospital Anxiety And Depression Scale (HADS).
52. sanofi-aventis groupe (2019): Briefing Book for Patient-Reported Outcome Assessments Included in the Phase 3 Clinical Trial of Dupilumab in Children ≥ 6 to < 12 Years of Age with Severe Atopic Dermatitis: Worst Itch Scale; Patient-Oriented Eczema Measure (POEM); Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI); Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Parent-Proxy Anxiety and Depressive Symptoms Short Forms; Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFI).
53. Finlay AY, Khan GK (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*; 19(3):210-6.
54. Lewis-Jones MS, Finlay AY (1995): The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*; 132(6):942-9.
55. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL (2015): What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*; 172(5):1353-7.
56. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. (2017): Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*; 177(5):1316-21.

57. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2018): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Dupilumab Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids In Patients, ≥ 6 Years To < 12 Years Of Age, With Severe Atopic Dermatitis.
58. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent[®] 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
59. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
60. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol; 32(6):850-78.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung. [Zugriff: 20.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-06-27.pdf.
62. Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A (2013): Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. The journal of allergy and clinical immunology In practice; 1(2):142-51.
63. Silverberg JI, Nelson DB, Yosipovitch G (2016): Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. The Journal of dermatological treatment; 27(6):568-76.
64. Food and Drug Administration (FDA) (2006): FDA Approves Updated Labeling with Boxed Warning and Medication Guide for Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic | FDA. [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-approves-updated-labeling-boxed-warning-and-medication-guide-two-eczema-drugs-elidel-and-protopic>.
65. Aljebab F, Choonara I, Conroy S (2017): Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. PLoS One; 12(1):e0170259.
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Neurodermitis - Lichttherapie und Medikamente zum Einnehmen (Gesundheitsinformation.de). [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-und-medikamente-zum-einnehmen.2257.de.html?part=behandlung-ge>.
67. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordero KM, Berger TG, Bergman JN, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. Journal of the American Academy of Dermatology; 71(2):327-49.
68. Galli E, Neri I, Ricci G, Baldo E, Barone M, Belloni Fortina A, et al. (2016): Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. Ital J Pediatr; 42(26):1-25.
69. Novartis Pharma GmbH (1997): Sandimmun Optoral Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
70. Drucker AM, Wang AR, Li W-Q, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA (2017): The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. Journal of Investigative Dermatology; 137(1):26-30.

71. Siegfried EC, Igelman S, Jaworsk JC, Antaya RJ, Cordoro KM, Eichenfield LF, et al. (2019): Use of dupilimab in pediatric atopic dermatitis: Access, dosing, and implications for managing severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*; 36(1):172-6.
72. 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: 02.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
73. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2020): Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. [Zugriff: 07.08.2020]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf.
74. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2020): Projektbericht Epidemiologie der atopischen Dermatitis (AD) bei Kindern von 6 bis 11 Jahren in Deutschland für Dupilumab: Eine Analyse von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland.
75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Apremilast, IQWiG-Bericht 302. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-793/2015-05-13_Apremilast_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Secukinumab (neues Anwendungsgebiet), IQWiG-Bericht 374. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1274/2016-03-10_A15-53_Secukinumab_nAWG_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf.
77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Brivaracetam, IQWiG-Bericht 391. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1364/2016-05-12_A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt), IQWiG-Bericht 405. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1425/2016-06-29_Ticagrelor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (atopische Dermatitis), IQWiG-Bericht 601. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf.
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen), IQWiG-Bericht 847. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-483.pdf.
81. Statistisches Bundesamt (2019): Bevölkerung Deutschlands bis 2060 Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Varianten 10 bis 21. [Zugriff: 15.05.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft>

- [Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf?_blob=publicationFile](#).
82. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. (1999): Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 103(1):125-38.
 83. Deckers IAG, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A (2012): Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PloS one*; 7(7):e39803-e.
 84. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M (2018): Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland - Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring*; 3(3):03-18;
 85. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, et al. (2015): Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*; 231(1):35-40.
 86. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M (2014): Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. (Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1)). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*; 57(7):771-8.
 87. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) (2020): Festlegung des Klassifikationsmodells (30.09.2020, Korrektur 19.10.2020) - Festlegungen nach § 8 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2021 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2021/03_Klassifikation_AJ2021_Festlegung.zip.
 88. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupilumab - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3. [Zugriff: 15.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2203/2017-12-01_Modul3A_Dupilumab.pdf.
 89. Robert Koch-Institut (RKI) (2015): Gesundheitsberichterstattung des Bundes Kapitel 2.7, Gemeinsam getragen von RKI und Destatis - Gesundheit in Deutschland. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/GesInDtld_inhalt.html.
 90. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). (Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*; 56(5-6):698-706.
 91. Augustin M, Werfel T, Kiedrowski V (2018): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen [Zugriff: 17.04.2019]. URL: <https://www.arzneimittelleitfaden.de/checkliste-systemtherapie-neurodermitis/>.
 92. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2020): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. [Zugriff: 17.11.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg ^a		
		1-mal alle 4 Wochen, subkutan	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Topische Glukokortikosteroide (TCS)				
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg		
		1-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg		
		1-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	
Topische Calcineurininhibitoren (TCI)				
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg		
		1- bis 2-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Bei einer möglichen patientenindividuellen Hochtitration wird Dupilumab nach Ermessen des Arztes 1-mal alle 2 Wochen verabreicht, woraus sich 26 Behandlungen pro Jahr ergeben. Wie in Modul 4 E 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Standarddosierung für die Mehrzahl der pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren geeignet. Es wird daher vorrangig der Behandlungsmodus der Standarddosierung beschrieben.				

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

Für den Fall, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Substanzklasse vorgegeben ist, wird aus dieser Klasse beispielhaft der verordnungstärkste Wirkstoff (gemessen in DDD) in Tabelle 3-10 aufgeführt. Die Verordnungsstärken wurden dem Arzneiverordnungs-Report von 2019 [1] entnommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab (Dupixent®)

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren behandelt. Laut Fachinformation hängt der Behandlungsmodus von Dupilumab vom Körpergewicht ab. Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg erhalten Dupilumab einmal alle 4 Wochen. Die Behandlung von Kindern mit einem Gewicht > 60 kg erfolgt alle 2 Wochen [2, 3]. Dupilumab wird bei Kindern von 6 bis 11 Jahren als Fertigspritze appliziert. Gemäß den Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes von 2017 und der Gesundheitsberichterstattung des Bundes beträgt das maximale durchschnittliche Körpergewicht von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren 42,1 kg [4, 5]. Aus diesem Grund wird die Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht > 60 kg im Folgenden nicht weiter bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

In den Fachinformationen wird keine maximale Therapiedauer definiert, weshalb die Behandlung mit Dupilumab als Langzeitbehandlung angesehen wird. Hochgerechnet auf 1 Jahr ergeben sich für Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg folglich 13 Behandlungen (= 365 Tage/28 Tage) und 13 Behandlungstage (= 13 Behandlungen \times 1 Behandlungstag). Analog zu dem vorherigen Beschluss D-328 des G-BA zu Dupilumab wird die Anzahl der Behandlungen ohne Nachkommastelle angegeben [6].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die in diesem Abschnitt dargestellten topischen Therapieoptionen werden in Abhängigkeit von der Ausprägung und der Lokalisation der Erkrankung sowie dem Auftreten von Schüben angewendet. Folglich werden sowohl die Behandlungsdauer als auch der Verbrauch der Topika Triamcinolon, Mometason und Tacrolimus als patientenindividuell unterschiedlich gekennzeichnet.¹

Topische Glukokortikosteroide (TCS)

Die externe Applikation der topischen Glukokortikosteroide Triamcinolon und Mometason erfolgt gemäß Fachinformation 1-mal täglich in Form einer dünnen Schicht auf die erkrankten Hautstellen [8, 9]. Die Anzahl der Behandlungen variiert von Patient zu Patient, weshalb die

¹ Analog zu den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab AD (D-328) [6] und Dupilumab AdoAD (D-483) [7]

Behandlungstage pro Patient pro Jahr als patientenindividuell unterschiedlich angenommen werden.

Tacrolimus (topisch)

Gemäß der Fachinformation wird Tacrolimus in der topischen Anwendung 1- bis 2-mal täglich auf die erkrankten Hautstellen appliziert [10]. Tacrolimus ist in der 0,1 % Wirkstärke nur für Erwachsene und Jugendliche zugelassen. Bei Kindern im Alter zwischen 6 und einschließlich 11 Jahren ist die 0,03 % Wirkstärke anzuwenden. Da sich die Anzahl der Behandlungen nach dem Auftreten von Schüben richtet, werden die Behandlungstage als patientenindividuell unterschiedlich gekennzeichnet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine syste- mische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg ^a	
		1-mal alle 4 Wochen, subkutan	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Topische Glukokortikosteroide (TCS)			
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine syste- mische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg	
		1-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine syste- mische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg	
		1-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich
Topische Calcineurininhibitoren (TCI)			
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine syste- mische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg	
		1- bis 2-mal täglich, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Bei einer möglichen patientenindividuellen Hochtitation wird Dupilumab nach Ermessen des Arztes 1-mal alle 2 Wochen verabreicht, woraus sich 26 Behandlungstage pro Jahr ergeben. Wie in Modul 4 E 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Standarddosierung für die Mehrzahl der pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren geeignet. Es werden daher vorrangig die Behandlungstage pro Patient pro Jahr der Standarddosierung beschrieben.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg ^a		
		13	300 mg	3.900 mg (\cong 13 Fertigspritzen à 300 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Topische Glukokortikosteroide (TCS)				
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg		
		Patientenindividuell unterschiedlich		
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg		
		Patientenindividuell unterschiedlich		
Topische Calcineurininhibitoren (TCI)				
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg		
		Patientenindividuell unterschiedlich		
a: Bei einer möglichen patientenindividuellen Hochtitration werden nach Ermessen des Arztes 200 mg Dupilumab 1-mal alle 2 Wochen verabreicht. Folglich beträgt der Jahresverbrauch pro Patient 5200 mg. Wie in Modul 4 E 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Standarddosierung für die Mehrzahl der pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren geeignet. Es wird daher vorrangig der Jahresverbrauch der Standarddosierung beschrieben.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben aus den Fachinformationen der aufgeführten Arzneimittel [2, 3, 8-10] und der in Tabelle 3-11 dargestellten Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab (Dupixent®)

Die Initialdosis für Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg beträgt gemäß der Fachinformation 300 mg Dupilumab an Tag 1, gefolgt von weiteren 300 mg an Tag 15 [2, 3]. Dieser Initialdosis folgt die Gabe von 300 mg Dupilumab alle vier Wochen. Dem in Tabelle 3-12 abgebildeten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr wird die Folgedosis und nicht die Initialdosis zugrunde gelegt, da letztere nur einmalig zu Behandlungsbeginn verabreicht wird. Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg erhalten an 13 Tagen im Jahr eine Dupilumab-Injektion (als Fertigspritze). Der Verbrauch pro Gabe beträgt 300 mg. Dies führt pro Patient zu einem Jahresverbrauch von 3.900 mg (13 Injektionen \times 300 mg).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Topische Glukokortikosteroide (TCS) und Tacrolimus

Sowohl die topischen Glukokortikosteroide als auch Tacrolimus werden als Salbe verabreicht [8-10]. Da die Anzahl der Krankheitsschübe von Patient zu Patient unterschiedlich ist, variiert auch die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Darüber hinaus ist die Größe der erkrankten Hautfläche von Patient zu Patient verschieden, was einen unterschiedlich großen Verbrauch pro Gabe zur Folge hat. Beides führt dazu, dass der Jahresverbrauch pro Patient als patientenindividuell unterschiedlich angegeben wird.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer

nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dupilumab (Dupixent®)	PZN: 14350123 Dupixent®, [1,14 ml = 200 mg] 175 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Fertigspritzen (N3) AVP: 4.645,00 €	4.381,23 € [1,77 € ^a ; 262,00 € ^b]
	PZN: 12727291 Dupixent®, [2 ml = 300 mg] 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Fertigspritzen (N3) AVP: 4.645,00 €	4.381,23 € [1,77 € ^a ; 262,00 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Topische Glukokortikosteroide (TCS)		
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	PZN: 6880427 TriamGalen® 0,1 % Salbe 100 g (N3) FB: 26,74 €	23,73 € [1,77 € ^a ; 1,24 € ^c]
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	PZN: 6101713 MomeGalen® 1 mg/g Salbe 100 g (N3) FB: 25,04 €	23,27 € [1,77 € ^a]
Topische Calcineurininhibitoren (TCI)		
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	PZN: 1992736 Protopic® 0,03 % Salbe 60 g (N3) AVP: 86,13 €	80,04 € [1,77 € ^a ; 4,16 € ^b ; 0,16 € ^d]
a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V d: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-13 bildet die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie ab. Die Mehrwertsteuerabsenkung von 19 % auf 16 % zwischen dem 01.07.2020 und dem 31.12.2020 wird bei der Angabe des Apothekenverkaufspreises und der Kosten für die GKV nicht berücksichtigt, da es sich um eine zeitlich begrenzte Absenkung handelt und alle aufgeführten Arzneimittel davon betroffen sind. Sofern zutreffend, werden

- a) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- b) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V,
- c) Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V und
- d) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

von dem Apothekenverkaufspreis (AVP) subtrahiert. Der Generikaabschlag für Festbetragsarzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V wird nur dann abgezogen, wenn dieser in der Lauer-Taxe aufgeführt ist. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird jeweils die Packung verwendet, welche den minimalen und den maximalen Jahresverbrauch am kostengünstigsten abbildet. In Tabelle 3-13 werden nur verkehrsfähige Packungen aufgeführt, die sich im Vertrieb befinden und die nach der Packungsgrößenverordnung erstattungsfähig sind. (Re-)Importe werden nicht berücksichtigt. Dupilumab ist in den Darreichungsformen Fertigspritze und Fertigpen verfügbar. Bei Kindern von 6 bis 11 Jahren wird Dupilumab als Fertigspritze appliziert. Es werden daher ausschließlich die Kosten der Fertigspritze dargestellt. Die Preise und Rabatte der aufgeführten Arzneimittel wurden am 15.06.2020 aus der Lauer-Taxe abgerufen. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers lagen keine Änderungen der Abgabepreise der pharmazeutischen Unternehmer und damit verbundene Änderungen des AVP vor. Ebenfalls lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers keine Änderungen der Festbeträge vor.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®)	Dupixent®, 300 mg, 6 Fertigspritzen	4.381,23 €	13 Fertigspritzen (2,17 Packungen)	9.492,67 € ^a
	Arzneimittelkosten Dupilumab			9.492,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Topische Glukokortikosteroide (TCS)				
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	TriamGalen® 0,1 % Salbe 100 g	23,73 €	Patientenindividuell unterschiedlich	
	Arzneimittelkosten Triamcinolon			Patientenindividuell unterschiedlich
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	MomeGalen® 1 mg/g Salbe 100 g	23,27 €	Patientenindividuell unterschiedlich	
	Arzneimittelkosten Mometason			Patientenindividuell unterschiedlich
Topische Calcineurininhibitoren (TCI)				
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Protopic® 0,03 % Salbe 60 g	80,04 €	Patientenindividuell unterschiedlich	
	Arzneimittelkosten Tacrolimus			Patientenindividuell unterschiedlich
a: Bei einer möglichen patientenindividuellen Hochtitration werden nach Ermessen des Arztes 200 mg Dupilumab 1-mal alle 2 Wochen verabreicht. Folglich beträgt der Jahresverbrauch pro Patient 26 Fertigspritzen à 200 mg (4,33 Packungen), woraus sich AM-Kosten pro Patient pro Jahr von 18.985,33 € ergeben. Wie in Modul 4 E 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Standarddosierung für die Mehrzahl der pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren geeignet. Es werden daher vorrangig die AM-Kosten der Standarddosierung beschrieben.				

Zur Berechnung der in Tabelle 3-14 aufgeführten Arzneimittelkosten wurde zuerst mit Hilfe des Jahresverbrauchs die jeweils notwendige Anzahl an Packungen ermittelt. Im Fall von Langzeittherapien (Dupilumab) wurde für die Berechnung die ungerundete Anzahl an Packungen verwendet. Aus der Anzahl der pro Jahr benötigten Packungen und der Kosten pro Packung abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnet. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg		
		Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Topische Glukokortikosteroide (TCS)				
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg		
		Keine	Keine	Keine
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg		
		Keine	Keine	Keine
Topische Calcineurininhibitoren (TCI)				
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg		
		Keine	Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Hierbei sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, welche mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten,

ärztliche Honorarleistungen sowie durch Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab (Dupixent®)

Gemäß der Fachinformationen von Dupixent® [2, 3] sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Gabe von Dupilumab erforderlich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Topische Glukokortikosteroide (TCS) und Tacrolimus

Den Fachinformationen von TriamGalen® [8], MomeGalen® [9] und Protopic® [10] ist zu entnehmen, dass keine zusätzlichen GKV-Leistungen bei der Gabe von Triamcinolon, Mometason oder Tacrolimus anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie in Tabelle 3-15 dargestellt, fallen weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Folglich sind keine weiteren Angaben in Tabelle 3-16 zu machen.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg	
		Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Topische Glukokortikosteroide (TCS)			
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg	
		Keine	Keine
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg	
		Keine	Keine
Topische Calcineurininhibitoren (TCI)			
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg	
		Keine	Keine

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg ^a			
		9.492,67 €	0,00 €	0,00 €	9.492,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Topische Glukokortikosteroide (TCS)					
TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg			
		Patientenindividuell unterschiedlich	-	-	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg			
		Patientenindividuell unterschiedlich	-	-	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Topische Calcineurininhibitoren (TCI)					
Tacrolimus (bspw. Protopic®)	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg			
		Patienten-individuell unterschiedlich	-	-	Patienten-individuell unterschiedlich
a: Bei einer möglichen patientenindividuellen Hochtitation werden nach Ermessen des Arztes 200 mg Dupilumab 1-mal alle 2 Wochen verabreicht, woraus sich Jahrestherapiekosten pro Patient von 18.985,33 € ergeben. Wie in Modul 4 E 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Standarddosierung für die Mehrzahl der pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren geeignet. Es werden daher vorrangig die Jahrestherapiekosten der Standarddosierung beschrieben.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets

Die Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab betrifft die Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Weitere Anwendungsgebiete von Dupilumab sind:

- mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel nur unzureichend kontrolliert ist

- schwerere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Erkrankungen des atopischen Formenkreises treten häufig als Komorbiditäten auf. So besteht beispielsweise für die atopischen Erkrankungen atopische Dermatitis und Asthma ein hoher Anteil an Patienten, die eine Komorbidität aufweisen. Da die vorliegende Anwendungsgebietserweiterung sich auf Kinder von 6 bis 11 Jahren beschränkt, hat dies allerdings keinen Einfluss auf den Versorgungsanteil.

Die Off-Label-Anwendung von systemischen Immunsuppressiva wie Ciclosporin wird in der Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ der deutschen Leitlinie vom 26.06.2020 für die Behandlung der schweren atopischen Dermatitis, genauso wie Dupilumab, positiv bewertet [11]. Vorrangig werden daher wohl vor allem Patienten mit Dupilumab behandelt, die mit den bisher verfügbaren Systemtherapien kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis erreicht haben oder wenn eine neue Behandlung (In-Label) begonnen wird. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation.

Kontraindikation

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels [2, 3]. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation.

Therapieabbrüche

Es existieren keine Daten zur Häufigkeit von Abbrüchen einer Dupilumab-Therapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis im Versorgungsalltag. Daher werden als Näherung die im Modul 4 für die Studien AD-1652 und CHRONOS beschriebenen Abbruchraten näher betrachtet. Bei der Studie AD-1652 wurde unter der Standarddosierung von 300 mg Dupilumab Q4W nach 16 Wochen kein Abbruch beobachtet. Diese Abbruchrate steht im Einklang mit der Anwendung von Dupilumab bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen (CHRONOS: 0,9 % zu Woche 16 und 1,8 % zu Woche 52). Bei Jugendlichen zeigten sich hingegen höhere Abbruchraten (AD-1526: 7,3 %). Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Behandlung schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren wird regelhaft ambulant betreut. Der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich mit Dupilumab behandelt werden, wird als vernachlässigbar eingeschätzt.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt worden. Die Angaben wurden am 04.11.2020 aktualisiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Schwabe U, Ludwig W-D (2020): Arzneiverordnungs-Report 2020. [Zugriff: 10.11.2020]. URL: <https://www.springer.com/de/book/9783662621677>; Datenabruf unter <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst>.
2. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut; 2013.
5. Statistisches Bundesamt (2019): Bevölkerung Deutschlands bis 2060 Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Varianten 10 bis 21. [Zugriff: 15.05.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf?blob=publicationFile>.
6. 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: 02.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) [Zugriff: 20.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf.
8. GALENpharma GmbH (1993): TriamGalen 0,1 % Salbe; Fachinformation. Stand: November 2018 [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. GALENpharma GmbH (2012): MomeGalen 1 mg/g Salbe; Fachinformation. Stand: April 2018 [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. LEO Pharma A/S (2002): Protopic 0,03 % Salbe; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 24.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2020): Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. [Zugriff: 07.08.2020]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Dupixent sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Aus Anhang IIb der Entscheidung der Europäischen Kommission ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformationen von Dupixent[®] entnommen [1, 2].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformationen), erfahren ist.

Dosierung

Atopische Dermatitis

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab beträgt bei Erwachsenen 600 mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion.

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre ist in Tabelle 3-19 angegeben.

Tabelle 3-19: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen (jede zweite Woche)
unter 60 kg	400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg)	200 mg
ab 60 kg	600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg)	300 mg

Kinder (6 bis 11 Jahre)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahre ist in Tabelle 3-20 angegeben.

Tabelle 3-20: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen
15 kg bis < 60 kg	300 mg (eine Injektion zu 300 mg) an Tag 1, gefolgt von weiteren 300 mg an Tag 15	300 mg alle 4 Wochen (Q4W)*, beginnend 4 Wochen nach der Tag-15-Dosis
ab 60 kg	600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg)	300 mg alle 2 Wochen (Q2W)

* Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 60 kg kann nach Ermessen des Arztes die Dosierung auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.

Dupilumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide (*Topical Corticosteroids*, TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (*Topical Calcineurin Inhibitors*, TCI) können angewendet werden, sollten aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Bei Patienten, deren atopische Dermatitis nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweist, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren. Falls die Behandlung mit Dupilumab unterbrochen werden muss, können die Patienten dennoch erneut erfolgreich behandelt werden.

Versäumte Dosen

Falls eine Dosis versäumt wird, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Danach ist die Dosierung zum regulären planmäßigen Zeitpunkt wiederaufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Körpergewicht

Für Asthmapatienten ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis oder CRSwNP wird keine körperlsgewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten von 12 bis 17 Jahre mit atopischer Dermatitis beträgt die empfohlene Dosis alle 2 Wochen 200 mg (< 60 kg) bzw. 300 mg (≥ 60 kg).

Bei Patienten von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis beträgt die empfohlene Dosis 300 mg alle 4 Wochen, mit einer möglichen Dosiserhöhung auf 200 mg alle 2 Wochen (15 kg bis < 60kg) bzw. 300 mg alle 2 Wochen (≥ 60 kg).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit atopischer Dermatitis unter 6 Jahren sind nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 12 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Die CRSwNP tritt normalerweise nicht bei Kindern auf. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren mit CRSwNP sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der Dupilumab-Fertigpen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bestimmt. Für Kinder mit atopischer Dermatitis im Alter von 6 bis 11 Jahren ist die Dupilumab-Fertigspritze die für die Anwendung in dieser Population geeignete Darreichungsform.

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

Die Anfangsdosis von 400 mg ist in zwei Injektionen zu je 200 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Die Anfangsdosis von 600 mg ist in zwei Injektionen zu je 300 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den in der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Systemische, topische oder inhalative Kortikosteroide dürfen nach Einleitung der Therapie mit Dupilumab nicht abrupt abgesetzt werden. Eine Verringerung der Kortikosteroiddosis, sofern angemessen, sollte schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Eine solche Dosisreduktion kann mit systemischen Entzugssymptomen einhergehen und/oder Krankheiten demaskieren, die zuvor durch die systemische Kortikosteroidtherapie unterdrückt wurden.

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Kortikosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Es wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlicher Reaktion berichtet. Anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme traten innerhalb von Minuten bis zu sieben Tagen nach Injektion von Dupilumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

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

Helminthose

Patienten mit einer bekannten Helminthose wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Dupilumab kann durch Hemmung der IL-4/IL-13-Signalwege die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind zu behandeln, bevor die Dupilumab-Therapie eingeleitet wird. Wenn der Patient sich während der Dupilumab-Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Konjunktivitis-bezogene Ereignisse

Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln und die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, sollten sich einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten mit atopischer Dermatitis oder CRSwNP und komorbidem Asthma

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis oder schwerer CRSwNP, die mit Dupilumab behandelt werden und die gleichzeitig ein komorbides Asthma haben, dürfen ihre Asthma-Behandlung ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anpassen noch absetzen. Nach dem Absetzen von Dupilumab sind Patienten mit einem komorbiden Asthma sorgfältig zu überwachen.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht zeitgleich mit Dupilumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurden. Immunantworten auf Tdap- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation. Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

Natriumgehalt

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dupilumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Dupilumab darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

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

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Atopische Dermatitis

Erwachsene mit atopischer Dermatitis

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, Blepharitis und oraler Herpes. Im Entwicklungsprogramm zu atopischer Dermatitis wurde in sehr seltenen Fällen von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlicher Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

In den Monotherapie-Studien bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, bei 1,9 % in der Placebo-Gruppe, bei 1,9 % in der Gruppe, die Q2W (einmal alle zwei Wochen) mit Dupilumab 300 mg behandelt wurde, und bei 1,5 % in der Gruppe, die QW (einmal wöchentlich) mit Dupilumab 300 mg

behandelt wurde. In der Studie mit begleitender topischer Kortikosteroid-(TCS-)Therapie bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen, bei 7,6 % in der Gruppe mit Placebo + TCS, bei 1,8 % in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg Q2W + TCS und bei 2,9 % in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg QW + TCS.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien und einer Dosisfindungsstudie bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bewertet. In diesen fünf Studien wurden 1.689 Studienteilnehmer subkutan mit Dupilumab mit oder ohne begleitende TCS behandelt. Insgesamt wurden 305 Patienten mindestens ein Jahr lang mit Dupilumab behandelt.

In Tabelle 3-21 sind die in den klinischen Studien zu atopischer Dermatitis und/oder nach Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen gemäß der Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden Kategorien aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 3-21: Liste der Nebenwirkungen bei atopischer Dermatitis

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Häufig	Konjunktivitis Oraler Herpes
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Häufig	Eosinophilie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Sehr selten Nicht bekannt	Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen Anaphylaktische Reaktion* Angioödem*
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig	Konjunktivitis, allergisch Augenjucken Blepharitis
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Nicht bekannt	Arthralgie*
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

* aus Berichten nach Markteinführung.

Jugendliche mit atopischer Dermatitis (12 bis 17 Jahre)

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

Kinder mit atopischer Dermatitis (6 bis 11 Jahre)

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 367 Patienten von 6 bis 11 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis (AD-1652) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab + TCS war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil von Studien bei Erwachsenen und Jugendlichen mit atopischer Dermatitis. Das bei Kindern und Jugendlichen beobachtete Langzeit-Sicherheitsprofil von Dupilumab entsprach dem bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis beobachteten Profil.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei den Indikationen atopische Dermatitis, Asthma und CRSwNP

Überempfindlichkeit

Nach Anwendung von Dupilumab wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlicher Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Konjunktivitis und Konjunktivitis-bezogene Ereignisse

Eine Konjunktivitis trat häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. Bei Asthmapatienten war die Häufigkeit einer Konjunktivitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Bei Patienten mit CRSwNP war die Häufigkeit einer Konjunktivitis unter Dupilumab höher als unter Placebo, jedoch geringer als bei Patienten mit atopischer Dermatitis (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Eczema herpeticum

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupilumab-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei < 1 %. In der 52-wöchigen Studie zu atopischer Dermatitis mit Dupilumab + TCS wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupilumab + TCS behandelten Gruppe bei 0,2 % der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9 %.

Eosinophilie

Bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, kam es im Schnitt zu einem größeren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der Baseline (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die

Eosinophilenzahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück und erreichten in der unverblindeten Verlängerungsstudie zu Asthma (TRAVerse) wieder die Ausgangswerte.

Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie (≥ 5.000 Zellen/ μl) wurde bei < 2 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und $< 0,5$ % der Patienten unter Placebo berichtet.

Infektionen

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, bei denen schwere Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 1,0 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,5 %. In der 52-wöchigen CHRONOS-Studie zu atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 0,6 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,2 %.

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

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

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

Etwa 5 % der Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma oder CRSwNP, die Dupilumab 300 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei Kindern (6 bis 11 Jahre) mit atopischer Dermatitis beobachtet, die über 16 Wochen 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen (Q2W) oder 300 mg Dupilumab alle 4 Wochen (Q4W) erhielten.

Etwa 16 % der Jugendlichen mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen 300 mg oder 200 mg Dupilumab Q2W erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 5 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 9 % der Patienten mit Asthma, die Dupilumab 200 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 4 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 4 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Unabhängig von Alter oder Population wurden ungefähr 2 bis 4 % der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und etwa 1 % wies neutralisierende Antikörper auf.

Weniger als 1 % der Patienten, die Dupilumab in einer zugelassenen Dosierung erhielten, zeigten eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war. Zudem traten bei einem Patienten eine Serumkrankheit und bei

einem Patienten eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion auf (< 0,1 %), die mit hohen ADA-Titern assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Das in klinischen Studien beobachtete Sicherheitsprofil bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis sowie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre mit atopischer Dermatitis und Asthma war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

D-63225 Langen

Tel.: +49 (0) 6103 77 0

Fax: +49 (0) 6103 77 1234

Website: <http://www.pei.de>

Überdosierung

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

Inkompatibilitäten

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

Dauer der HaltbarkeitDupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder im Fertigpen

2 Jahre.

Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

3 Jahre.

Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

30 Monate.

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen oder Fertigpens maximal 14 Tage lang bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C gelagert werden. Nicht über 25 °C lagern. Wenn Sie den Umkarton dauerhaft aus dem Kühlschrank entnehmen müssen, notieren Sie das Datum der Entnahme in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton. Sobald Dupixent aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss es innerhalb von 14 Tagen verwendet oder verworfen werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Art und Inhalt des BehältnissesDupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Packungsgröße:

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

Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

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

Packungsgröße:

- 1 Fertigpen
- 2 Fertigpens
- 3 Fertigpens
- 6 Fertigpens

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Packungsgröße:

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

Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

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

Packungsgröße:

- 1 Fertigpen
- 2 Fertigpens
- 3 Fertigpens
- 6 Fertigpens

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze oder in einem Fertigpen sind in der Packungsbeilage enthalten.

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

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

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

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [3]. Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist [1, 2].

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

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

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

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

Für Dupixent® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

Nicht zutreffend, da für Dupixent® kein Annex IV des EPAR vorliegt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Systemische Überempfindlichkeit (einschließlich Ereignisse, die mit Immunogenität assoziiert sind)	Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Wichtige potentielle Risiken		
keine	keine	keine
Fehlende Informationen		
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Ereignisse, die mit einer Konjunktivitis in Zusammenhang stehen bei Patienten mit atopischer Dermatitis	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Langzeitsicherheit	Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Quelle: EU Risk Management Plan für Dupilumab [3]		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Als Informationsquelle wurden die aktuellen Fachinformationen von Dupixent® (Stand: November 2020) [1, 2], der EPAR Assessment Report [3] und der EU Risk Management Plan [3] für Dupilumab verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. European Medicines Agency (EMA) (2020): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Dupilumab (Dupixent[®]) ist November 2020 [1, 2].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Aus den Fachinformationen von Dupilumab [1, 2] ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

Es wurde die EBM-Version vom 01. Oktober 2020 verwendet [3].

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent[®] 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 200 mg Injektionslösung im Fertigen; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung im Fertigen; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin (2020): Online-Version des EBM. Stand: 1. Oktober 2020. [Zugriff: 04.11.2020]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.