

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tralokinumab (Adtralza®)

LEO Pharma GmbH

Modul 3 A

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen.

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

Stand: 14.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	55
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	56
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	66
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	70
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	70
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	71
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Verteilung der Schweregrade bei Patienten mit atopischer Dermatitis in Deutschland.....	25
Tabelle 3-2: Prognose zur Entwicklung der erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis, basierend auf stabiler Prävalenz und Inzidenz	28
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-9: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	52
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	53
Tabelle 3-14: Liste der Nebenwirkungen.....	63
Tabelle 3-15: Maßnahmen zur Risikominimierung	67
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Einfluss von Interleukin-13 auf die unterschiedlichen Aspekte der atopischen Dermatitis.....	12
Abbildung 3-2: Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen.....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EASI75	Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 75 % im Vergleich zu Baseline
EASI90	Verbesserung des <i>Eczema Area and Severity Index</i> um 90 % im Vergleich zu Baseline
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
Ig	Immunglobulin
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IL	Interleukin
ILC2	Typ-2-innate-lymphoide-Zelle
IU	<i>International Unit</i>
JAK	Januskinase
NB	<i>Narrowband</i> / Schmalband
OCS	<i>Oral Corticosteroids</i> / Orale Glukokortikoide
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PO-SCORAD	Patientenorientierter <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> -Fragebogen
PtGA	<i>Patient's Global Assessment</i>
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	<i>Topical Corticosteroids</i> / topische Glukokortikoide (synonym: topische Kortikosteroide)
Th2	Typ-2-T-Helferzelle
UV	Ultraviolett(strahlung)
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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tralokinumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (*Topical Corticosteroids*, TCS) und/oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI))

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Insgesamt fanden vier Beratungsgespräche mit dem G-BA in den Jahren 2016 (Vorgangsnummer: 2015-B-171), 2018 (2017-B-285), 2020 (2020-B-026) und 2021 (2020-B-402) statt, in denen auch jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt wurde [1-4]. Weiterhin wurde 2018 (2018-B-152-z) seitens des G-BA noch über eine Anpassung der zVT informiert [5]. Seit 2018 erfolgten drei Änderungen der zVT für Tralokinumab.

In Übereinstimmung mit dem letzten, durch den G-BA im April 2021 erfolgten Beratungsgespräch [4] wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Dossier folgendermaßen festgelegt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tralokinumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, ist:

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

Die vom G-BA festgelegte Zielpopulation für die frühe Nutzenbewertung von Tralokinumab weicht vom Zulassungstext ab (Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen). Da der Wirkstoff Tralokinumab aber als kontinuierliche systemische Therapie angewendet werden soll, sind die beiden Populationen als identisch anzusehen. Somit ist die Zielpopulation repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet von Tralokinumab.

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 – die im Abschnitt 3.1.1 benannte zVT entspricht der aktuellen Festlegung des G-BA aus der Beratung vom 28. April 2021, Vorgangsnummer 2020-B-402 [4].

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.

Als Quellen des Abschnitts wurden die Niederschriften der Beratungsgespräche 2016 [1], 2018 [2], 2020 [3], 2021 [4] sowie die „Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (2018) [5] sowie die aktuelle Fachinformation von Tralokinumab [6] verwendet.

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 (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-171.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-285.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-026.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-402.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Beratungsanforderung 2018-B-152-z, Tralokinumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
6. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die atopische Dermatitis – synonym auch Neurodermitis, atopisches Ekzem, endogenes Ekzem, chronisch konstitutionelles Ekzem, Asthmaekzem oder Prurigo Besnier – ist weltweit eine der häufigsten entzündlichen, chronischen Erkrankungen der Haut [1, 2]. Zentrale Mechanismen der atopischen Dermatitis sind Störungen der Hautbarriere und eine Dysregulation des Immunsystems, die zu chronischen Entzündungen der Haut führen [3, 4]. Die meisten Fälle atopischer Dermatitis treten bereits im frühen Kindesalter auf, wobei bis zum Eintritt ins Erwachsenenalter die Mehrheit der Patienten¹ durch Spontanremissionen wieder symptomfrei sind [5]. Auf Grund der im Dossier behandelten Zielpopulation liegt der Fokus der folgenden Ausführungen auf erwachsenen Patienten.

Symptome und Verlauf

Die atopische Dermatitis ist durch trockene Haut (Xerodermie), Rötungen (Erythema), Lichenifikation, offene, oft nässende Wunden, Schuppung und wiederkehrende ekzematöse Hautläsionen gekennzeichnet. Zusätzlich besteht auf Grund der geschädigten Hautbarriere eine erhöhte Gefahr bakterieller und viraler Infektionen sowie Mykosen [6, 7]. Ein weiterer zentraler Aspekt der atopischen Dermatitis ist starker, oftmals als fast unerträglich beschriebener Juckreiz und häufig damit assoziierte Schlaflosigkeit bzw. Schlafstörungen [5, 8, 9]. So berichtet etwa ein Viertel der Teilnehmer der Atopic Health-Querschnittsstudie in Deutschland „oft“ oder „jede Nacht“ auf Grund des Juckreizes an Schlafstörungen zu leiden. Weiterhin gibt etwa ein Drittel der Patienten dieser Studie an, sich „oft“ oder „immer“ blutig zu kratzen [10]. All diese Symptome haben bedeutenden Einfluss auf die Morbidität, Lebensqualität, Produktivität sowie das psychische Wohlergehen der Betroffenen [11]. Zusätzlich leiden Patienten mit atopischer Dermatitis oft an Komorbiditäten wie Allergien, allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und Asthma [5, 12]. Die Patienten zeigen ein erhöhtes Risiko für

¹ Aus Gründen der Prägnanz und einfacheren Lesbarkeit im Rahmen der Darstellung von komplexen medizinischen Sachverhalten und Studienergebnissen wird innerhalb des vorliegenden Moduls das generische Maskulin verwendet. Selbstverständlich werden dabei jedoch Personen aller Geschlechter gleichberechtigt angesprochen.

psychische Beschwerden, wie Depressionen und Angstzustände bis hin zu Suizidgedanken, die in nicht unerheblichem Maße zur Gesamtbelastung durch die Krankheit beitragen können [13, 14]. Insgesamt führt die Krankheit bei vielen Betroffenen dadurch zu teils massiven Einschränkungen bei Tätigkeiten des Alltags, sozialen Interaktionen, Freizeitgestaltung und Berufswahl [5, 15-20]. Die atopische Dermatitis ist daher global gesehen diejenige chronische Hautkrankheit, die betroffenen Patienten über viele Jahre der höchsten Belastung aussetzt [21, 22].

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer atopischen Dermatitis gelten diverse genetische Faktoren, wie z. B. Mutationen im Filaggrin-Gen, eine familiäre Historie atopischer Erkrankungen und verschiedene Umwelteinflüsse [1, 5, 23-25]. Zudem sind deutliche altersspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf erkennbar. Die meisten Fälle atopischer Dermatitis treten bereits im frühen Kindesalter auf, wobei bis zum Eintritt ins Erwachsenenalter die Mehrheit der Patienten durch Spontanremissionen wieder symptomfrei sind [5]. Bei Erwachsenen zeigen sich weitere altersspezifische Unterschiede in der Prävalenz der atopischen Dermatitis. So sind innerhalb der Altersgruppe zwischen 18 – 24 Jahren etwa 2,4 %, im Alter von 35 – 44 Jahren 3,2 % und in höherem Alter (55 – 65 Jahre) nur noch 1,2 % der Bevölkerung von der Erkrankung betroffen [26]. Weitere Untersuchungen stützen diese Daten, da in der Altersgruppe zwischen 18 – 29 Jahren Lebenszeitprävalenzen von über 6 % für beide Geschlechter ermittelt werden, die in der Altersgruppe 70 – 79 Jahre auf nur noch 1,6 % für Frauen und 0,9 % für Männer abfällt [27]. Grundsätzlich sind Frauen im Erwachsenenalter häufiger von atopischer Dermatitis betroffen als Männer [26, 28]. Insgesamt zeichnet sich die Erkrankung durch einen sehr heterogenen Verlauf aus. So manifestiert sich die Erkrankung bei einigen Patienten für viele Jahre nahezu kontinuierlich, während bei anderen Patienten der stark schubförmige Charakter überwiegt [1, 29, 30].

Die chronische Entzündung geht im Wesentlichen mit einer gestörten Hautbarrierefunktion, einem veränderten Mikrobiom und erhöhter Anfälligkeit für Infektionen einher [1]. Die Lokalisation der Ekzeme variiert dabei nach Stadium und Lebensalter. Während im frühen Kindesalter in der Regel hauptsächlich Gesicht, Kopfhaut und die Streckseiten der Extremitäten Ekzeme aufweisen, findet man bei erwachsenen Patienten vor allem Ekzeme in Beugen und an Händen [5, 31]. Gleichzeitig treten bei vielen Patienten Spontanremissionen auf, wobei in einigen Fällen, zumindest zeitweilig, auch dort wieder Ekzeme auftreten [5]. Patienten, bei denen keine Spontanremission auftritt oder die erst im Erwachsenenalter eine atopische Dermatitis entwickeln, leiden oftmals jahrzehntelang unter den hier beschriebenen Symptomen und Belastungen.

Pathogenese und Ätiologie

Die äußeren Schichten der Haut stellen die Grenze des Organismus zur Umwelt dar. Dabei bildet die Haut sowohl eine Barriere gegen äußere Einflüsse wie pathogene Organismen, chemische und physikalische Reize und dient zum anderen der Temperaturregulation und der Kontrolle des Wasserhaushalts. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist insbesondere die

epidermale Schutzfunktion der Haut stark beeinträchtigt. Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob ursächlich äußere Faktoren und eine beeinträchtigte Hautbarriere, z. B. auf Grund von Filaggrin-Mutationen (*Outside-In*), oder eine Prädisposition zur Immundysregulation mit folgender IgE-Sensibilisierung und Entzündungsreaktion (*Inside-Out*) oder eine Kombination verschiedener Faktoren beider Hypothesen zur Entstehung der atopischen Dermatitis führen [3, 30, 32].

Die bislang bekannte Pathogenese der atopischen Dermatitis beruht auf einem komplexen Zusammenspiel zwischen genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen, Funktionsstörungen der Hautbarriere und Immundysregulation. Die Immundysregulation wird dabei primär von Typ-2-T-Helferzellen (Th2) getrieben. In den Läsionen der atopischen Dermatitis sind Th2-Zellen ebenso wie erhöhte Konzentrationen der von ihnen gebildeten Zytokine, insbesondere Interleukin-13 (IL-13), nachweisbar [7, 33, 34]. Historisch wurde die atopische Dermatitis vor allem als IL-4-getriebene Erkrankung gesehen, da die Konzentration an Immunglobulin E (IgE), dessen Synthese entscheidend von IL-4 reguliert wird, bei den meisten Patienten erhöht war [35-37]. Neuere Erkenntnisse sprechen jedoch stark für IL-13 als zentralem Zytokin der atopischen Dermatitis [34, 35, 38, 39]. Die Produktion und Sezernierung von IL-13 erfolgt vor allem durch Th2-Lymphozyten, *type 2 innate lymphoid Cells* (ILC2), Mastzellen und Basophile [40, 41]. Im Vergleich zu Hautgesunden wurde bei Patienten mit atopischer Dermatitis sowohl in Hautarealen mit als auch ohne sichtbare Läsionen eine Überexpression von IL-13 sowohl auf mRNA- als auch auf Protein-Ebene nachgewiesen, wobei sich eine Korrelation mit der Krankheitsschwere zeigt [34, 38, 39, 42-44]. Des Weiteren zeigen sich bei Patienten mit atopischer Dermatitis auch in läsionsfreier Haut subklinische Entzündungen und Beeinträchtigungen der Hautbarriere [45].

IL-13 kommt eine entscheidende Rolle bei Entzündungen, Funktionsstörungen der epidermalen Barriere und Pathogenbefall auf läsionaler Haut zu, da es direkten Einfluss auf Keratinozyten nimmt. IL-13 stimuliert Keratinozyten zur Ausschüttung von Chemokinen und anderen Zytokinen (sog. „Alarmine“) wie *Thymic Stromal Lymphopoietin*, IL-33 und IL-25, die wiederum weitere Immunzellen anlocken und so die Entzündungsreaktion verstärken können [46, 47]. Diese proinflammatorischen Moleküle sorgen mittels positivem *Feedback-Loop* für eine weitere Ausschüttung von IL-4, IL-13 und IL-31 durch ILC2-Zellen, was zur weiteren Verschlechterung der atopischen Dermatitis beiträgt [46-50]. Durch IL-13 und IL-4 erhöhte IgE-Spiegel führen zur Rekrutierung von Mastzellen, Basophilen und CD4⁺ CCR4⁺ T-Zellen und zur Sezernierung weiterer, proinflammatorischer Zytokine durch diese Zellen [35, 51, 52]. Unter Einfluss von IL-13 wird die Biosynthese von Lipiden und die Expression von Proteinen der Hautbarriere, wie z. B. Filaggrin, in Keratinozyten verringert, wodurch die Hautbarriere weiter geschädigt wird [35, 52-55].

Zudem erhöht indirekt IL-13 die Persistenz von Pathogenen, da es die Produktion von antimikrobiellen Peptiden, wie z. B. β -Defensin und Cathelicidin, hemmt [49, 56]. In 80 – 100 % der Patienten mit atopischer Dermatitis kann die Besiedlung mit *S. aureus* nachgewiesen werden, während der Anteil bei gesunden Personen nur 5 – 30 % beträgt [57]. Zudem sind Patienten mit atopischer Dermatitis häufiger von viralen Infektionen mit z. B.

Herpes-simplex-Viren betroffen. Vor allem Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis leiden oft an Ekzema herpeticum, einer schweren Form der Infektion mit Herpes-simplex-Viren [58, 59].

IL-13 hemmt die Expression der Matrix-Metalloproteinase 13 in Fibroblasten und verlangsamt somit den Abbau von Kollagen, was zu Fibrosen mit erhöhten Kollageneinlagerungen und damit zur Hautverdickung führen kann [60]. Zudem stimuliert IL-13 periphere, juckreiz-assoziierte Neuronen und aktiviert somit zum Juckreiz führende Signalkaskaden [61]. Von rekrutierten Mastzellen ausgeschüttete Histamine induzieren zusätzlichen Juckreiz und Schmerz [62, 63]. In der Folge entsteht oft ein Juckreiz-Kratz-Zyklus [64, 65], der zur mechanischen Störung der Hautbarriere beiträgt, den weiteren Eintritt von Allergenen und Pathogenen in die Haut ermöglicht und somit zur weiteren Immunaktivierung führt.

Die Effekte von IL-13 (Abbildung 3-1) führen somit zu einem sich selbst verstärkenden Kreislauf im Rahmen der Pathogenese der atopischen Dermatitis.

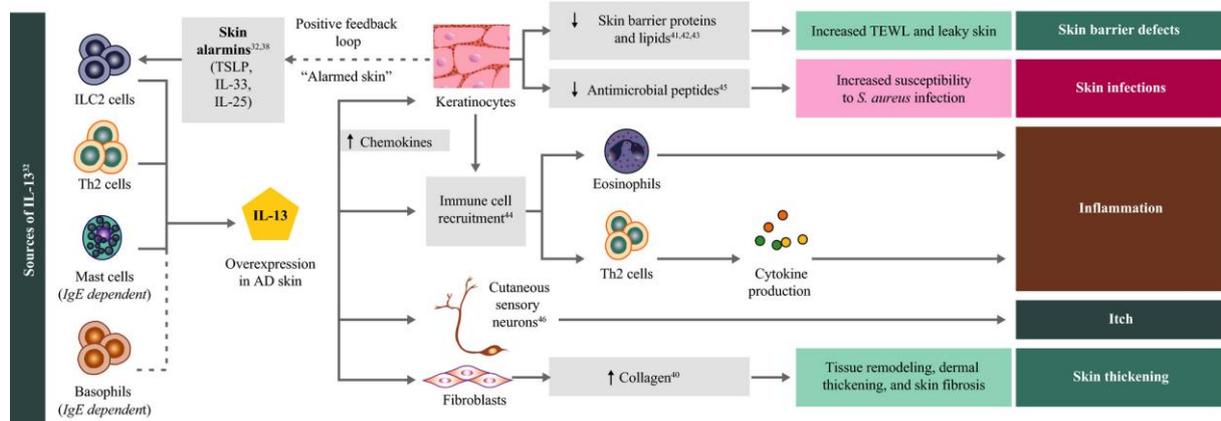


Abbildung 3-1: Einfluss von Interleukin-13 auf die unterschiedlichen Aspekte der atopischen Dermatitis.

Nach: [35]

IL: Interleukin; ILC2: *type 2 innate lymphoid cell*; IgE: Immunoglobulin E; TEWL: transepidermaler Wasserverlust; Th2: Typ-2-T-Helferzelle; TSLP: *thymic stromal lymphopoietin*

Diagnose und Schweregradeinteilung

Die Diagnose der atopischen Dermatitis soll laut deutscher Leitlinie [5, 66] den etablierten Kriterien von Hanifin und Rajka oder den Kriterien der *UK Working-Party* folgen [9, 67]. Zudem soll mittels Differenzialdiagnose das Vorliegen anderer Ekzem-Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Die Ausprägung der atopischen Dermatitis wird in verschiedene Schweregrade (im Deutschen meist als mild, mittelschwer/moderat und schwer bezeichnet) eingeteilt, wobei die Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten mit steigender klinischer Ausprägung zunehmen [5, 26, 68, 69]. Vor allem Patienten mit mittelschwerer bis schwerer

atopischer Dermatitis berichten mehrheitlich von unzureichender Krankheitskontrolle und den damit verbundenen Einschränkungen an Lebensqualität [70]. Die Objektivierung des Schweregrades der atopischen Dermatitis wird mittels *Scoring Atopic Dermatitis Index* (SCORAD), *Eczema Area and Severity Index* (EASI) bzw. in klinischen Studien *Investigator's Global Assessment* (IGA, synonym *Physician's Global Assessment* (PGA)) empfohlen [5, 71, 72]. Während IGA und EASI dabei eine Objektivierung nur nach Hautbild bzw. Lokalisation und Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche vornehmen, fließen in den SCORAD zusätzlich subjektive Parameter des Patienten wie Juckreiz und Schlafstörungen ein. Weiterhin empfiehlt die Leitlinie, vor allem im Kontext klinischer Studien, zusätzlich Patienten-Fragebögen zur Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) und *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) zu verwenden [5, 73, 74].

In den Leitlinien zur Behandlung der atopischen Dermatitis finden sich jedoch keine einheitlichen Kriterien zur Abgrenzung der Schweregrade. So geben die amerikanischen und deutschen Leitlinien keine Schwellenwerte an, ab wann eine mittelschwere oder schwere atopische Dermatitis vorliegt [5, 75]. Dagegen spricht die europäische Leitlinie bei einem SCORAD bis 25 Punkten von einer milden, ab 25 bis 50 Punkten von einer mittelschweren und ab 50 Punkten von einer schweren Form der atopischen Dermatitis [2]. In der Literatur wird beim EASI ein Grenzwert zwischen milder und mittelschwerer Form mit 6 bis 7 Punkten berichtet, ab einem EASI von 21 bis 23 Punkten wird eine schwerere Form der atopischen Dermatitis postuliert [76, 77]. Eindeutiger definiert ist der auf Einschätzung des (Prüf-)Arztes basierende IGA, der in der Regel eine Skala von 0 – 4 Punkten aufweist. Dabei entspricht ein IGA von 3 einer mittelschweren und ein IGA von 4 einer schweren Form der atopischen Dermatitis. Auf Grund des oft schubartigen Verlaufs der Erkrankung stellt jede Schweregraderfassung allerdings nur eine Momentaufnahme dar.

Differentialdiagnostisch wird zwischen extrinsischer und intrinsischer Form der atopischen Dermatitis unterschieden. Dabei wird die extrinsische Form, die etwa 80 % aller Patienten betrifft, durch hohe IgE-Spiegel, Sensibilisierung gegen Aero- und/oder Nahrungsmittelallergene, Eosinophilie, eine familiäre Historie atopischer Dermatitis und ein erhöhtes Aufkommen von Filaggrin-Mutationen charakterisiert. Trotz eines ähnlichen klinischen Erscheinungsbildes zeigt die intrinsische Form der atopischen Dermatitis normale IgE-Spiegel, einen späteren Krankheitsbeginn, eine in der Regel bessere Hautbarrierefunktion und keine familiäre Historie der atopischen Dermatitis [5, 33].

Therapie

Die Behandlung der atopischen Dermatitis folgt je nach Schwere und Chronizität einem generalisierten Stufenschema. Dieses ist jedoch eher als Richtlinie zu sehen und vom behandelnden Arzt individuell an das Alter, den Krankheitsverlauf, die Lokalisation der Läsionen sowie den Leidensdruck des Patienten anzupassen [2, 5]. Weiterhin sollten individuelle Triggerfaktoren bestmöglich aufgeklärt und vermieden werden [5, 78]. Da keine Therapie mit kurativem Anspruch zur Verfügung steht, erfolgt die Behandlung symptomatisch.

Der folgende Abschnitt stellt die wesentlichen Elemente zur Behandlung der atopischen Dermatitis der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie „Neurodermitis“ dar. Dabei handelt es sich um die Leitlinienfassung von 2016 [5], deren Kapitel zur Systemtherapie 2020 aktualisiert wurde [66]. Die Empfehlungen der deutsche Leitlinie decken sich zu großen Teilen mit der amerikanischen [75, 79-81] und europäischen [2, 82] Leitlinie. Auf Grund der Aktualität der deutschen Leitlinie und höheren Relevanz für den deutschen Versorgungskontext im Rahmen dieses Dossiers wird auf diese weiteren Leitlinien jedoch nicht detailliert eingegangen.

Stufe 1: Trockene Haut

Die Basistherapie der atopischen Dermatitis besteht neben der bereits genannten Vermeidung von Provokationsfaktoren und Allergenen vor allem aus einer topischen Behandlung zur Pflege der Haut. Je nach Hautzustand sollen dazu hydratisierende oder fettende Salben bzw. Öl-in-Wasser-Emulsionen ohne Kontaktallergene, bei Bedarf mit Zusatz von Harnstoff oder Glycerin verwendet werden. Ebenso ist auf angemessene, schonende Hautreinigung zu achten. Die wirkstofffreie Basistherapie soll auch proaktiv, also ohne akute Zeichen von Entzündung angewendet werden um diesen Zustand möglichst zu erhalten [5].

Stufe 2: Leichte Ekzeme

Für milde Formen der atopischen Dermatitis mit leichten Ekzemen wird in Stufe 2 des Behandlungsschemas eine Therapie mit niedrig potenten topischen Glukokortikoiden (*Topical Corticosteroids*, TCS) der Klassen I und II nach europäischer Klassifikation² empfohlen, wobei je nach Patientencharakteristik zusätzliche Anpassungen vorgenommen werden. Grundsätzlich sollte der Einsatz von TCS zeitlich befristet oder als Intervalltherapie erfolgen, eine einmal tägliche Anwendung stellt die Regel dar. Empfindliche Hautstellen wie Gesicht, Hals oder intertriginöse Areale sollen laut Leitlinie auf Grund der möglichen Nebenwirkungen, wenn überhaupt, nur wenige Tage mit TCS behandelt werden [5].

Für diese empfindlichen Regionen empfiehlt sich der Einsatz von topischen Calcineurininhibitoren (TCI) wie Pimecrolimus. TCI hemmen intrazelluläre, Calcineurin-abhängige Signalwege und damit die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen [83, 84]. Im Vergleich zu TCS ist die Wirksamkeit vergleichbar, durch einen selektiveren Mechanismus zeigen sich jedoch weniger Nebenwirkungen, weshalb die Anwendung an empfindlichen Hautbereichen gegenüber TCS zu bevorzugen ist [5, 84].

Über die Phase der Abheilung hinaus wird eine zeitlich begrenzte Intervalltherapie mit geeigneten TCS und/oder TCI empfohlen. Ebenfalls Erwähnung in der Leitlinie findet die Anwendung von juckreizstillenden Wirkstoffen oder Zusätzen, die jedoch nur auf Basis klinischer Erfahrung oder offenen Studien empfohlen wird. Je nach patientenindividueller Situation kann zudem eine topische oder auch systemische antimikrobielle Therapie mit Antibiotika angebracht oder das Tragen antimikrobiell wirkender Wäsche angeraten sein [5].

² Alternativ wird die Stärke von TCS häufig auf Basis des amerikanischen Systems oder den Arbeiten von Niedner klassifiziert

Zusätzlich kann laut Leitlinie ab Stufe 2 die Behandlung mit ultraviolettem Licht erwogen werden, wobei in Deutschland die UVB-Schmalband-Therapie, UVB-Breitband-Therapie und Balneophototherapie erstattungsfähig sind. In der Regel wird die Phototherapie zunächst mit TCS kombiniert, um das Auftreten von Schüben zu verhindern, und später in einen Gesamttherapieplan integriert. Bei akuten Schüben ist Phototherapie nicht angezeigt [2]. Zwar kann mit Phototherapie bei einigen Patienten eine deutliche Verbesserung des Krankheitsbildes erreicht werden, allerdings müssen sich diese dafür mehrmals pro Woche in entsprechenden Behandlungszentren einfinden. Dies kann vor allem für Berufstätige und mobilitätseingeschränkte Patienten eine zusätzliche Belastung darstellen. Zusätzlich ist eine Abwägung gegenüber den bekannten Nebenwirkungen wie der Entwicklung eines Ekzema herpeticatum, vorzeitiger Hautalterung und einem erhöhten karzinogenen Risiko zu treffen [2, 5, 85].

Stufe 3: Moderate Ekzeme

Patienten mit mittelschweren Ekzemen werden zusätzlich zu den bereits benannten Maßnahmen der vorherigen Stufen mit stärker potenten TCS und TCI (Tacrolimus) behandelt. Dabei nennt die Leitlinie die „kurzfristige[n] Behandlung ausgeprägter akuter oder lichenifizierter Ekzemmorphen oder exazerbierter Hand- und Fußekzeme“ als Indikation für stark oder sehr stark wirksame TCS (europäische Klasse III, ausnahmsweise Klasse IV) [5]. Diese können jedoch eine Vielfalt von möglichen, oft schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Atrophie, Teleangiektasien, Hautinfektionen, periorale Dermatitis, steroidinduzierte Rosazea, Akne, Dehnungsstreifen, Entwicklung von Kontaktallergien gegen Glukokortikoide und Hypopigmentierung nach sich ziehen [2, 5, 86, 87]. Zudem leidet ein nicht unerheblicher Teil der Patienten unter einer sogenannten Steroid-Phobie (oder entwickelt diese im Verlauf der Therapie), die sich von milder Abneigung bis zu irrationaler Angst gegenüber steroidhaltigen Präparaten erstrecken kann und oft zu niedrigerer Compliance gegenüber der Behandlung führt [88]. Insgesamt sollte der Einsatz von starken oder sehr starken TCS daher so weit wie möglich reduziert und vermieden werden. Im Gegensatz zu TCS weisen TCI ein günstigeres Sicherheitsprofil auf. Patienten berichten von einem Brennen an der Applikationsstelle, dass allerdings oft nur mild und von kurzer Dauer ist sowie einer Häufung von Herpesinfektionen [5].

Stufe 4: Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme oder Ekzeme, die mit topischen Maßnahmen alleine nicht ausreichend behandelbar sind

In der letzten Behandlungsstufe kommt für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis, falls nicht mit topischen Therapien ausreichend behandelbar, zusätzlich zu den bereits genannten Therapien der vorherigen Stufen eine systemische Behandlung in Frage. Zur Indikationsstellung der Systemtherapie führt der aktualisierte Abschnitt der deutschen Leitlinie eine Checkliste an (Abbildung 3-2) [66, 89]. Demnach ist eine Systemtherapie für Patienten mit gesicherter Diagnose der atopischen Dermatitis, bei Vorliegen eines relevanten objektiven Schweregrades, relevanter subjektiver Belastung sowie einem fehlenden Therapieansprechen oder fehlenden Erfolgsaussichten mit einer topischen Therapie bzw. Phototherapie angezeigt.

**Checkliste: Indikationsstellung
zur antientzündlichen Systemtherapie
der Neurodermitis bei Erwachsenen**

Gemäß der gültigen AWMF-Leitlinie zur Neurodermitis besteht bei moderater **und/oder schwerer Neurodermitis**, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelbar ist, die Indikation für eine Systemtherapie. Für die Einleitung oder Fortführung einer Systemtherapie sind beim Patienten die folgenden Kriterien zu prüfen:

1. Allgemeine Voraussetzungen für die Systemtherapie			Ja	Nein
1	Alter	≥ 18 Jahre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	Diagnose	Klinisch gesicherte Neurodermitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie			Ja	Nein
A	Relevanter Schweregrad	Liegt vor, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • Objektiver Schweregrad • Globaler Schweregrad (PGA) mind. 3 auf einer 5-teiligen Skala <u>oder</u> • EASI >15 <u>oder</u> • SCORAD >40 / oSCORAD >20 <u>oder</u> • Therapieresistente befallene Körperoberfläche (BSA) von >10% <u>oder</u> • Therapieresistente Ekzeme an sensitiven/sichtbaren Arealen <u>oder</u> • Hohe Frequenz von Schüben (>10/J.) unter derzeitiger Therapie <u>oder</u> 	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
B	Relevante subjektive Belastung	Liegt vor, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • DLQI >10 <u>oder</u> • Pruritus >6 (auf VAS oder NRS von 0-10) <u>oder</u> • Relevante Störung des Nachtschlafs wegen Pruritus/Ekzem 	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C	Fehlendes Therapie-Ansprechen	Andere Maßnahmen als Systemtherapie sind nicht hinreichend, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • Kein hinreichendes Ansprechen der Lokal- oder Phototherapie <u>oder</u> • Keine Aussicht auf Erfolg mit allein lokalen Maßnahmen <u>oder</u> • Patient hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten <ul style="list-style-type: none"> ○ Kontraindikation / kein Ansprechen / Wirkverlust / NW 	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Schlussfolgerungen		
D	→ Die Indikation für eine Systemtherapie ist gegeben, da <u>jeweils mind. ein Kriterium aus A, B und C zutrifft:</u> <input type="radio"/> Ja	
E	→ Folgende zugelassene Systemtherapeutika sind wegen bereits aufgetretener Nebenwirkungen, Kontraindikationen oder fehlender Nutzenerwartung <u>nicht</u> indiziert: _____	
F	→ Therapieeinleitung mit: _____	
G	→ Einverständnis des Patienten nach Aufklärung liegt vor: <input type="radio"/> Ja (Ggf. Datum, Unterschrift) _____	

Abbildung 3-2: Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen.

Quelle: [89]

BSA: *Body Surface Area*; DLQI: *Dermatology life quality index*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; oSCORAD: objektiver SCORAD; PGA: *Physician Global Assessment*; SCORAD: *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*

Als Systemtherapie steht zunächst Ciclosporin (Synonym: Ciclosporin A) zur Verfügung. Durch Hemmung von Calcineurin-abhängigen Signalwegen verringert Ciclosporin die Produktion proinflammatorischer Zytokine und die T-Zell-Aktivierung und verfügt somit über einen Wirkmechanismus analog zu TCI [66, 90]. Der Einsatz von Ciclosporin sollte gemäß deutscher Leitlinie als Kurzzeit- oder Intervalltherapie erfolgen. Es werden Intervalle von etwa vier Monaten und eine Wiederaufnahme der Behandlung bei Auftreten eines Rezidivs empfohlen [91], wobei diese Rezidive mit hoher Rate bereits wenige Wochen nach Absetzen von Ciclosporin auftreten [92, 93]. Auch wenn die Wirksamkeit von Ciclosporin zur Behandlung von atopischer Dermatitis unbestritten ist, muss diese gegen die möglichen Nebenwirkungen abgewogen werden. So erfordert die Gabe von Ciclosporin auf Grund

nephrotoxischer Eigenschaften eine regelmäßige Kontrolle von Blutdruck und Nierenfunktionsparametern, wobei das Risiko mit zunehmender Therapiedauer steigt. Zudem liegen bei Langzeittherapie erhöhte Risiken für Infektionen und Karzinogenese vor. Daher empfehlen die Leitlinien eine schrittweise Reduktion der Ciclosporin-Dosis nach weitgehender Besserung der Dermatose und die Weiterbehandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis. Zudem soll nach vier bis sechs Monaten eine Therapieunterbrechung und spätestens nach zwei Jahren ein Auslassversuch unternommen werden [66, 91]. In Fachinformationen von Präparaten mit Ciclosporin zur Behandlung der atopischen Dermatitis findet sich lediglich der Hinweis, dass *„eine Behandlung bis zu 1 Jahr wirksam und gut verträglich sein kann, sofern die Überwachungsrichtlinien beachtet werden“* [90, 94].

Patienten, die sich gemäß Checkliste für eine Systemtherapie qualifizieren, steht darüber hinaus als kurzfristige, für einige Tage bis wenige Wochen anzuwendende, systemische Therapieoption die Gabe von oralen Glukokortikoiden (*oral Corticosteroids*, OCS) zur Verfügung. Diese sollte jedoch eher in Ausnahmefällen erwogen werden. OCS zeichnen sich durch eine sehr schnelle Wirksamkeit aus, so dass sie zur Unterbrechung von akuten Schüben mit Anschlussbehandlung dienen können [66, 95-97]. Die systemische Behandlung mit OCS kann jedoch mit starken Nebenwirkungen verbunden sein. Diese umfassen unter anderem die Entwicklung von steroid-induziertem Diabetes, Bluthochdruck, Magengeschwüren, Osteoporose, Glaukomen, Hautatrophien und Cushing-Syndrom [96, 98, 99]. Zudem tritt häufig ein Rebound-Effekt, also eine Verschlechterung des Therapieeffekts nach Absetzen der Therapie, auf [97, 100].

Seit Dezember 2017 ist mit Dupilumab (Dupixent®) das erste Biologikum zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen in Deutschland verfügbar [101]. Der monoklonale Antikörper Dupilumab bindet dabei die IL-4-Rezeptoruntereinheit alpha (IL-4R α), wodurch die Signaltransduktionswege sowohl von IL-4 als auch von IL-13 blockiert werden [101-104]. Dabei erfolgt die Applikation bei erwachsenen Patienten mittels subkutaner Injektion in zweiwöchigem Rhythmus. In mehreren Studien konnte die Wirksamkeit von Dupilumab belegt werden [105-107].

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung [108-110] wurde Dupilumab im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen mit der folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen: *„Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4, Tacrolimus (topisch), UV-Therapie (UVA/NB-UVB), systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) [und] Ciclosporin“* [110]. Der G-BA hat einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt. Gleichzeitig zeigt Dupilumab im Vergleich zu den bereits beschriebenen Systemtherapien nur wenige und leichte Nebenwirkungen. So wurde im Rahmen der klinischen Studien hauptsächlich ein erhöhtes Auftreten von Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und die Entstehung bzw. Verschlimmerung von Augenerkrankungen, wie nicht-infektiöser Konjunktivitis festgestellt.

Die Leitlinie empfiehlt daher die Anwendung von Dupilumab zur Therapie von Patienten mit chronischer, mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die mit topischer Medikation alleine nicht ausreichend behandelbar sind [66]. Dabei kann Dupilumab auch in Kombination mit TCS oder TCI angewendet werden, wobei die Anwendungsdauer des Biologikums gemäß Zulassung nicht limitiert ist [101].

Abschließend nennt die Leitlinie noch einige nicht zugelassene, antiinflammatorische Wirkstoffe, deren Off-Label-Einsatz bei schwerer atopischer Dermatitis erwogen werden kann. Dazu gehören Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Alitretinoin [66, 111-113]. Zwar zeigen Fallserien, retrospektive Analysen und offene Studien eine Wirksamkeit dieser Medikamente bei atopischer Dermatitis, gleichzeitig kann die Behandlung mit zum Teil schweren Nebenwirkungen und hoher Toxizität verbunden sein [66, 114, 115]. Daher wird der Einsatz dieser Off-Label-Wirkstoffe von der Leitlinie nur in Ausnahmen und unter Abwägung der patientenindividuellen Umstände als Therapieoptionen genannt, z. B. wenn Ciclosporin oder Dupilumab nicht wirksam oder kontraindiziert sind [66].

Noch nicht in die Leitlinie aufgenommene Behandlungsoptionen:

Im Oktober 2020 wurde mit Baricitinib (Olumiant®) der erste Wirkstoff aus der Klasse der Januskinase (JAK)-Inhibitoren zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zugelassen [116]. Die Nutzenbewertung in der Indikation der atopischen Dermatitis erfolgte im Mai 2021 [117]. Baricitinib hemmt JAK1 und JAK2 innerhalb der Zelle und verhindert somit die Signaltransduktion verschiedener, vorgelagerter Rezeptoren. Im Kontext der atopischen Dermatitis konnte die Wirksamkeit als Monotherapie oder in Kombination mit TCS gezeigt werden. Die Einnahme der Tabletten erfolgt täglich und damit deutlich häufiger als bei monoklonalen Antikörpern; dafür ist eine orale Applikation möglich [116]. Gegenstand intensiver Diskussionen ist aktuell das allgemeine Sicherheitsprofil der Wirkstoffklasse der Januskinase-Inhibitoren [118]. Zwar zeigt die Auswertung der Studien zu atopischer Dermatitis von Baricitinib eine gute Verträglichkeit ohne Häufung von Konjunktivitis [119], auf der anderen Seite besteht jedoch seitens der FDA eine *Black-Box-Warnung* vor Thromboembolien, malignen Erkrankungen und schweren Infektionen. Auf Grund der zeitlichen Aktualität liegen bisher keine Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Baricitinib vor.

Charakterisierung der Zielpopulation

Das für Tralokinumab zugelassene Anwendungsgebiet umfasst Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [120]. Die Eignung für eine systemische Therapie kann dabei aus der in der deutschen Leitlinie enthaltenen Checkliste (Abbildung 3-2) abgeleitet werden [66, 89]. Demnach ist eine Systemtherapie für Patienten mit gesicherter Diagnose der atopischen Dermatitis bei Vorliegen eines relevanten objektiven Schweregrades, relevanter subjektiver Belastung sowie einem fehlenden Therapieansprechen oder fehlenden Erfolgsaussichten von topischer Medikation bzw. Phototherapie angezeigt.

Die Zielpopulation von Tralokinumab wurde vom G-BA festgelegt als: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen [121].

Die vom G-BA festgelegte Zielpopulation für Tralokinumab weicht vom Zulassungstext ab (Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen). Da der Wirkstoff Tralokinumab aber als kontinuierliche systemische Therapie angewendet werden soll, sind die beiden Populationen als identisch anzusehen. Somit ist die Zielpopulation repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet von Tralokinumab.

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.

Therapeutischer Bedarf

Die Mehrheit der von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis betroffenen Patienten berichtet von einer unzureichenden Krankheitskontrolle und leidet, neben den offensichtlichen dermatologischen Manifestationen, an weiteren die Lebensqualität oft erheblich einschränkenden Auswirkungen [5, 26, 68-70]. Dazu gehört unter anderem oftmals starker, als fast unerträglich beschriebener Juckreiz und damit assoziierten Schlafstörungen [5, 8, 9, 122]. Weiterhin zeigen Patienten mit atopischer Dermatitis ein erhöhtes Risiko für psychische Komorbiditäten, wie Depressionen und Angstzuständen bis hin zu Suizidgedanken, die in nicht unerheblichem Maße zur Gesamtbelastung durch die Krankheit beitragen können [13, 14]. Insgesamt führt die Krankheit bei vielen Patienten dadurch zu teils massiven Einschränkungen bei Tätigkeiten des Alltags, sozialen Interaktionen, Freizeitgestaltung und Berufswahl [5, 15-20]. Die atopische Dermatitis ist daher global gesehen diejenige chronische Hautkrankheit, die betroffenen Patienten über viele Jahre der höchsten Belastung aussetzt [21, 22].

Lange Zeit standen Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis, die nicht mit topischer Therapie alleine ausreichend behandelbar war, als einzige zugelassene systemische Therapieoptionen die Gabe von OCS oder Ciclosporin zur Verfügung. Beide Behandlungen zeigen teilweise schwere Nebenwirkungen und sind grundsätzlich nicht für eine kontinuierliche Behandlung geeignet. Nach OCS-Gabe kann es zu einem Rebound-Effekt kommen [97, 100] und Ciclosporin zeigt bereits wenige Wochen nach dem Absetzen eine hohe Rate an Rezidiven [92, 93].

Seit der Einführung von Dupilumab in den deutschen Versorgungskontext steht betroffenen Patienten erstmalig eine kontinuierliche systemische Therapieoption mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit zur Verfügung. Dupilumab stellt daher zweifellos einen deutlichen Fortschritt für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis dar. Dennoch besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen, nebenwirkungsarmen und langfristig anwendbaren systemischen Therapieoptionen für diese Patienten:

- Im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen zeigt Dupilumab eine signifikant höhere Ansprechrate. In der CHRONOS-Studie erreichen nach 52 Wochen Behandlung mit Dupilumab 76 % der Patienten den primären Endpunkt EASI75 und 42 % der Patienten einen SCORAD75, also eine 75%ige Verbesserung des Wertes auf der entsprechenden Skala im Vergleich zum Ausgangswert [108]. Dennoch weist ein relevanter Anteil an Patienten nach wie vor ein fehlendes oder unzureichendes Ansprechen auf.
- Ein grundsätzliches Problem beim langfristigen Einsatz von therapeutischen Antikörpern ist die Bildung von *anti-drug-antibodies*, welche die Wirksamkeit im Zeitverlauf beeinträchtigen können. So wurde auch im Rahmen der Dupilumab-Studien (SOLO 1, SOLO 2 und CHRONOS) das Auftreten von *anti-drug-antibodies* beobachtet [123]. Da die Erkrankung der Patienten im Anwendungsgebiet in der Regel eine kontinuierliche systemische Therapie erfordert, werden alternative systemische Therapieoptionen benötigt, die bei einem sekundären Therapieversagen von Dupilumab zum Einsatz kommen können.
- Viele in der Vergangenheit verabreichte und in der Leitlinie bewertete therapeutische Optionen wie Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Methotrexat können nur Off-Label zur Behandlung von schweren Fällen der atopischen Dermatitis eingesetzt werden und sind nur eingeschränkt bis gar nicht empfehlenswert. Diese Wirkstoffe weisen schwere potentielle Nebenwirkungen und toxische Eigenschaften auf. Es besteht großer Bedarf an wirksamen, nebenwirkungsarmen und langfristig anwendbaren, systemischen Therapien im deutschen Versorgungsalltag.
- Mit Baricitinib wurde kürzlich der erste Wirkstoff in der Klasse der JAK-Inhibitoren für das Anwendungsgebiet atopische Dermatitis zugelassen [116]. Es ist zu begrüßen, dass Patienten mit diesem Arzneimittel eine weitere wirksame therapeutische Optionen zur Verfügung gestellt werden konnte. Allerdings bestehen aktuell noch Unsicherheiten im Hinblick auf das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren [118], da zahlreiche in anderen Indikationen zugelassene Vertreter dieser Wirkstoffklasse seitens der FDA mit einer *Black-Box*-Warnung für Thromboembolien, maligne Erkrankungen und schweren Infektionen versehen sind. Da atopische Dermatitis zwar eine belastende, aber nicht unmittelbar tödliche Erkrankung ist, bleibt abzuwarten wie diese Sicherheitsaspekte von Patienten und Ärzten aufgenommen und mit zunehmender Datenlage bewertet werden. Aktuell ist daher nicht abzusehen, welchen Stellenwert diese Wirkstoffklasse schlussendlich im Therapiealgorithmus der atopischen Dermatitis einnehmen wird. Aus

medizinischer Sicht ist es wünschenswert eine möglichst umfangreiche Auswahl an wirksamen, langfristig anwendbaren und vor allem nebenwirkungsarmen systemischen Therapieoptionen zur Verfügung zu haben.

Die genannten Punkte zeigen, dass für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis, die nicht mit topischer Therapie alleine ausreichend behandelbar ist, weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf besteht.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tralokinumab

Mehrere kontrollierte klinische Studien belegen die gute und langfristige Wirksamkeit von Tralokinumab sowohl als Monotherapie [124] wie auch in Kombination mit TCS oder bei Bedarf TCI [125]. Dabei konnte nach 16 Wochen Behandlung mit Tralokinumab eine Verbesserung der Morbidität und Lebensqualität gezeigt werden. In über einem Drittel (Monotherapie) bzw. über der Hälfte (in Kombination mit TCS) der Patienten verbesserte sich das per EASI ausgewertete Hautbild im Vergleich zu Baseline um mindestens 75 % (EASI75) und signifikant gegenüber der Kontrollgruppe. Dabei zeigte sich in vielen Fällen ein Ansprechen bereits in den ersten Behandlungswochen und damit eine schnelle Linderung der Symptome mittelschwerer oder schwerer atopischer Dermatitis.

Dieser Therapieerfolg, in Form des EASI75, blieb auch im weiteren Studienverlauf bei vielen Patienten erhalten. So war dieser bei über der Hälfte der Patienten in Monotherapie bis zum Behandlungsende in Woche 52 und in Kombination mit TCS bei über 90 % der Patienten bis zum Behandlungsende nach 32 Wochen messbar.

Oftmals können auch Patienten die innerhalb der ersten 16 Wochen kein ausreichendes Ansprechen zeigen von der weiteren Behandlung mit Tralokinumab profitieren. So zeigt über die Hälfte der Patienten, die zu Woche 16 kein Ansprechen – definiert durch einen IGA von 0 oder 1 und/oder Erreichen des EASI75 – aufwiesen, zu Woche 32 ein erfolgreiches Ansprechen nach EASI75. Zudem zeigte sich bei vielen Patienten mit erfolgreichem Ansprechen zu Woche 16 eine weitere Verbesserung des Hautbildes (EASI90).

Dabei weist Tralokinumab, sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit TCS, eine gute Verträglichkeit und ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil auf. Die überwiegende Mehrheit der dokumentierten unerwünschten Ereignisse wurde vom Prüfarzt als „mild“ oder „moderat“ klassifiziert, gleichzeitig treten nur wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche auf Grund von unerwünschten Ereignissen auf. Die am häufigsten genannten *Preferred Terms* für unerwünschte Ereignisse in allen Studienarmen waren „Dermatitis atopisch“, „virale Infektion der oberen Atemwege“ und „Konjunktivitis“.

Zusätzlich bietet Tralokinumab als kontinuierliche systemische Therapie erstmalig im Rahmen der Zulassung die Option einer Reduktion des regulären, zweiwöchentlichen Dosierungsintervalls auf eine Dosis alle vier Wochen. Dies kann bei Patienten, die nach 16-

wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers erwogen werden [120], womit implizit auch Wünsche der Patienten diesbezüglich Berücksichtigung finden können. Diese Option führt, bei weiterhin hoher Wirksamkeit, zu einer deutlichen Verringerung der Behandlungstage im Vergleich zu den täglich oder zweiwöchentlich zu dosierenden, systemischen Behandlungsalternativen im Anwendungsgebiet.

Somit stellt Tralokinumab eine wirksame, kontinuierlich anwendbare Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar.

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.

Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland

Die Prävalenz der atopischen Dermatitis weist eine hohe Variabilität zwischen verschiedenen Regionen und Studien auf. So wurde mittels einer web-basierten Befragung mit modifizierten Diagnosekriterien der *UK Working Party* für atopische Dermatitis eine Einjahresprävalenz von 4,3 % in Japan, 8,1 % in Kanada, 9,4 % in Europa und 11,9 % in den USA ermittelt [26]. In einer vergleichbaren Umfrage, in der Daten des *US Census Bureau* zur Adjustierung verwendet wurden, ergab sich eine geschätzte Einjahresprävalenz der atopischen Dermatitis für die amerikanische Population von 7,3 % [126].

Für Deutschland liegen ebenfalls zahlreiche, im Folgenden chronologisch nach Untersuchungszeitraum sortierte, Studien und Untersuchungen mit Angaben zu Punkt- bzw. Ein-Jahres-Prävalenz vor, deren Ergebnisse sich jedoch in einem deutlich engeren Bereich konzentrieren.

- Eine Routinedatenanalyse mit Daten der Jahre 2003 und 2004 der KV-Sachsen ergibt eine altersabhängige Prävalenz bei Erwachsenen zwischen 2 – 4 %, wobei zwei Diagnosen der atopischen Dermatitis im Beobachtungszeitraum erforderlich waren [127].

- Die Befragung von 90.880 Arbeitnehmern verschiedener Firmen in Deutschland auf das Vorliegen verschiedener Hautkrankheiten zwischen 2002 und 2008 führt zur Berechnung einer Punkt-Prävalenz der atopischen Dermatitis von 1,35 % [128].
- Die Analyse von deutschen Routinedaten der Gmünder Ersatzkasse von 2009 resultiert in einer Ein-Jahres-Prävalenz von 3,67 %, wobei eine ambulante oder stationäre L20-Diagnose nach *International-Classification-of-Diseases*(ICD)-10-Kodierung berücksichtigt wurde [129].
- Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) des Robert Koch-Instituts mit 8152 Teilnehmern zwischen 2008 und 2011 auf Basis von Fragebögen und persönlichen Interviews gibt eine Ein-Jahres-Prävalenz von 2,2 % an [130].
- In der frühen Nutzenbewertung zu Dupilumab ermittelt der Hersteller die Prävalenz der atopischen Dermatitis auf Basis einer Krankenkassen-Routinedaten-Analyse mit einer Stichprobe von 742.159 Versicherten im Zeitraum von 2012 bis 2015. Zum Einschluss in die Prävalenzberechnung mussten Patienten mindestens zwei ambulante L20-Diagnosen nach ICD-10-Kodierung in zwei Quartalen oder eine stationäre L20-Diagnose als Haupt-, Neben- oder Fachabteilungsdiagnose aufweisen. Nach Standardisierung der Einflussgrößen Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppe durch Daten des Statistischen Bundesamtes ermittelt der Hersteller eine standardisierte Prävalenz von 1,9 % bei ≥ 15 -Jährigen und 1,81 % bei Erwachsenen ab 20 Jahren, wobei sich die Altersstufen aus der Verfügbarkeit der Daten zur Standardisierung ergeben. [131].
- Eine weitere Publikation gibt, basierend auf einer Online-Befragung von 9.971 erwachsenen Personen in Deutschland im Jahr 2016, die Punkt-Prävalenz der atopischen Dermatitis mit 2,2 % an [26].
- Die Weiterführung der oben genannten Arbeitnehmer-Erhebung [128] mit Daten von 118.939 Personen zwischen 2006 und 2017 errechnet eine Punkt-Prävalenz von 1,45 % und liegt damit etwas über dem Wert der ersten Analyse [132].
- Eine Erhebung auf Basis der Versichertenpopulation der Techniker Krankenkasse von 2016 bis 2019 ermittelt eine Ein-Jahres-Prävalenz von 3,4 % (2016) bzw. 3,3% (2019) für Patienten ≥ 20 Jahren [133]. Betrachtet werden alle in den genannten Jahren durchgängig Versicherten der Techniker Krankenkasse mit stationärer oder ambulanter L20-Diagnose.
- In der frühen Nutzenbewertung von Baricitinib ermittelt der Hersteller die Prävalenz der atopischen Dermatitis auf Basis einer Krankenkassen-Routinedaten-Analyse mit einer Stichprobe von 5.067.995 Versicherten im Zeitraum von 2013 bis 2018. Für die Patienten musste in mindestens zwei Quartalen des Jahres 2018 eine gesicherte L20-Diagnose (Diagnosesicherheit G) im ambulanten Sektor oder als Nebendiagnose im

stationären Sektor, oder mindestens eine Hauptdiagnose im stationären Bereich, dokumentiert sein. Die Analyse gibt eine Prävalenz der Erkrankung von 2,11 % für erwachsene Patienten an [134].

Zusammenfassend liegen damit Ergebnisse zur Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland bei Erwachsenen zwischen 1,35 % und 4 % vor. Die Erhebungen neueren Datums bewegen sich dabei jedoch eher im unteren Teil dieser Spanne. Da sich die verschiedenen Untersuchungen auf Grund der Methodik – insbesondere Erhebungsmethode, Diagnosekriterien, Angabe von Punkt- oder Ein-Jahres-Prävalenz, Zeitraum und Zeitpunkt der Durchführung – voneinander unterscheiden, können die Ergebnisse nicht unmittelbar untereinander übertragen werden.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der atopischen Dermatitis

Frauen sind häufiger von atopischer Dermatitis betroffen als Männer. So ermittelt eine web-basierte Umfrage von 9.971 erwachsenen Patienten in Deutschland im Jahr 2016 eine Prävalenz von 1,8 % bei Männern und 2,6 % bei Frauen ($p < 0,05$) [26]. Diese Daten werden durch die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) des Robert Koch-Instituts mit 8152 Teilnehmern zwischen 2008 und 2011 gestützt, nach denen die Lebenszeitprävalenz für Neurodermitis bei Männern bei 3,1 % liegt, während Frauen mit 3,9 % häufiger betroffen sind [27]. Auch die Analyse auf Basis der Versicherten der Techniker Krankenkasse ermittelt einen höheren Anteil von atopischer Dermatitis betroffener Frauen (4,1 %) im Vergleich zu Männern (2,5 %) bei Patienten ≥ 20 Jahre [133].

Die genannten Erhebungen zeigen auch deutliche altersspezifische Unterschiede. So beträgt die Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland innerhalb der Altersgruppe 18 – 24 Jahre etwa 2,4 % und steigt bis zum Alter von 35 – 44 Jahren auf 3,2 % an. In der untersuchten Altersgruppe 55 – 65 Jahre sind nur noch 1,2 % der Patienten von atopischer Dermatitis betroffen [26]. Ähnliches ist in der DEGS1-Studie zu beobachten, wobei hier in der Altersgruppe zwischen 18 – 29 Jahren Lebenszeitprävalenzen über 6 % für beide Geschlechter ermittelt wurden, während diese in der Altersgruppe 70 – 79 Jahre nur noch 1,6 % für Frauen und 0,9 % für Männer beträgt. Dies wird erneut durch die Analysen der Versicherten der Techniker Krankenkasse bestätigt, die eine abnehmende Prävalenz mit steigendem Alter zeigen, bei der 2,9 % der 70 – 74 Jährigen von atopischer Dermatitis betroffen sind [133].

Schweregrade der atopischen Dermatitis

Genau wie die Prävalenz unterliegen Angaben zum Schweregrad der von atopischer Dermatitis betroffenen Patienten je nach Erhebungsinstrument und Methode Schwankungen. In der bereits herangezogenen Publikation mit web-basierter Umfrage [26] wurde der Schweregrad mit Hilfe von drei Skalen erfasst: patientenorientiertem(PO)-SCORAD, POEM und *Patient Global Assessment* (PtGA), wobei basierend auf der Teilnehmerzahl eine Präzision von $\pm 5,7$ % gegeben sein sollte. Die Schweregrade (mild, mittelschwer, schwer) wurden dabei mit entsprechenden Schwellenwerten (PO-SCORAD: 0 – 24, 25 – 49 und ≥ 50 ; POEM: 0 - 7, 8 - 16 und > 16 ; PtGA: Selbsteinschätzung mild, mittelschwer, schwer) abgegrenzt. Eine weitere Untersuchung [135] erfasst den Schweregrad ebenfalls mittels PO-SCORAD und den

soeben genannten Schwellenwerten, wobei hier schwere Fälle nochmals in drei Kategorien unterteilt wurden, die für die Angabe in diesem Dossier jedoch wieder zusammengeführt werden. Weitere Daten zu Schweregraden können dem klinischen Register TREATgermany entnommen werden, in welchem Patienten mit atopischer Dermatitis erfasst werden. Dabei wird sowohl die Einschätzung des Arztes mittels IGA als auch die Einschätzung des Patienten (PtGA) festgehalten, wobei die Werte von 0 – 2 als symptomfrei/mild, 3 als mittelschwer und 4 – 5 als schwer/sehr schwer gewertet werden [136]. Für die Ergebnisse der AtopicHealth-Studie wurden die Schweregrade ebenfalls mittels IGA erfasst, wobei hier eine Skala von 0 (symptomfrei/nicht betroffen) bis 4 (schwer betroffen) verwendet wurde [10]. Die Ergebnisse aller genannten Erhebungen sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Verteilung der Schweregrade bei Patienten mit atopischer Dermatitis in Deutschland.

Instrument [Quelle]	Schweregrad der atopischen Dermatitis		
	Mild [%]	Mittelschwer [%]	Schwer [%]
PO-SCORAD [26] (n = 224)	26	57	17
PO-SCORAD [135] (n = 239)	12,6	69,9	17,6
POEM [26] (n = 224)	25	60	15
PtGA [26] (n = 224)	43	53	4
PtGA [136] (n = 598)	32,6	30,4	37
IGA [10] (n = 1678)	28,6	37,3	34,1
IGA [136] (n = 607)	23,2	39	37,7

IGA: *Investigator Global Assessment*; POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*; PO-SCORAD: *patientenorientierter SCORAD*; PtGA: *Patient Global Assessment*

Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist auf Grund der unterschiedlichen Methoden und Arten der Erhebung nur bedingt gegeben und es zeigen sich deutliche Unterschiede. Grundsätzlich lässt sich jedoch festhalten, dass etwa ein Drittel bis ein Viertel der Patienten eine milde Form der atopischen Dermatitis aufweist, während die Mehrheit an einer mittelschweren bis schweren Ausprägung leidet.

Inzidenz der atopischen Dermatitis in Deutschland

Zur Inzidenz der atopischen Dermatitis von erwachsenen Patienten in Deutschland liegen kaum Daten vor. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Dupilumab [131] wurde auf Basis der Krankenkassen-Routinedaten-Analyse von 2007 bis 2014 die Inzidenz ermittelt. Dabei wurden nur Patienten gezählt, die im 8. Jahr nach sieben diagnosefreien Jahren eine stationäre oder zwei ambulante L20-Diagnosen nach ICD-10-Code erhalten haben. Auf dieser Basis ergab sich eine Inzidenz von 0,283 % (95% KI: [0,273; 0,295]).

Die Routinedatenanalyse aus der frühen Nutzenbewertung zu Baricitinib nutzt eine vergleichbare Methodik für eine Stichprobe der Jahre 2013 bis 2018, wobei 2018 erstmalig eine L20-Diagnose erfasst sein musste. Dabei wird eine alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenz von 0,25 % ermittelt [134].

Beide Erhebungen kommen zu vergleichbaren Ergebnissen, die als valide einzuschätzen sind. Somit ergibt sich eine Spanne der Inzidenz der atopischen Dermatitis bei erwachsenen Patienten zwischen 0,25 % bis 0,283 %.

Unsicherheit der Schätzung

Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich zwar um eine chronische Erkrankung, diese zeigt jedoch einen schubartigen Verlauf und damit starke, teils saisonale Schwankungen [5], wobei zusätzlich starke regionale Unterschiede der Prävalenz zu beobachten sind [26]. Daher ergeben sich die folgenden Unsicherheitsfaktoren:

Prävalenz

Analyse von Krankenkassen-Routinedaten:

- Unsicherheiten zur Prävalenz ergeben sich aus der Aktualität der Daten, da die ersten Erhebungen aus dem Jahr 2004 [127] mit höherer Unsicherheit behaftet sind als aktuellere Daten [131, 134].
- Zur Analyse der Krankenkassen-Routinedaten werden in den Quellen abweichende Methodiken, z. B. zur Anzahl der notwendigen Diagnosen nach ICD-10-Kodierung verwendet.
- Einige der Studien nutzen Stichproben mit einem starken Fokus auf spezifische, eher regionale Krankenkassen und enthalten damit potentiell einen Bias der geografischen Region [127, 129].

Auswertungen von Registern und krankheitsspezifischen Erhebungen:

- Die Studien weisen mögliche Unsicherheiten aufgrund der untersuchten Stichprobengröße auf.

- Zudem besteht gegebenenfalls ein Selektionsbias durch variierende Einschlusskriterien und Zielpopulationen. So suchen Patienten mit milderer Ausprägung der atopischen Dermatitis möglicherweise seltener Ärzte auf und sind damit in Befragungen unterrepräsentiert. Gleichzeitig beinhalten Auswertungen von Arbeitnehmern [128, 132] möglicherweise keine/weniger Patienten mit sehr schwerer atopischer Dermatitis, die auf Grund der Krankheit (teilweise) arbeitsunfähig sind.
- Innerhalb der Erhebungen werden verschiedene Diagnosekriterien der atopischen Dermatitis, eine unterschiedliche Art der Erfassung (Interview, Fragebogen, durch Patient, durch Arzt) und variierende Symptomskalen verwendet.
- Zusätzlich ergeben sich Unsicherheiten auf Basis der unterschiedlichen verwendeten Skalen und Methodiken, welche aus dem Fehlen von allgemeingültigen Kriterien zur Abgrenzung der Schweregrade resultieren. Dennoch stellen die dargestellten Werte die bestmögliche verfügbare Evidenz als Grundlage einer Schätzung dar.

Verschiedene Quellen zur Prävalenz der atopischen Dermatitis in Deutschland ergeben eine Spanne von 1,35 % bis 4 %.

Inzidenz

Angaben zur Inzidenz liegen nur aus zwei Quellen [131, 134] vor und sind somit mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden. Beide Erhebungen kommen jedoch zu vergleichbaren Inzidenzen von 0,25 % und 0,283 %, die als valide einzuschätzen sind.

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.

Veränderung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland in den nächsten 5 Jahren

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts von 2015 hat die Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen ein Plateau erreicht, nachdem der bis in die 1990er Jahre beobachtete Anstieg der Prävalenz von allergischen Erkrankungen zum Stillstand gekommen zu sein scheint [27, 130]. Dies wird auch durch die Erhebung auf Basis der Versicherten der Techniker Krankenkasse bestätigt, in der sich die Prävalenz zwischen 2016 und 2019 nur unwesentlich änderte [133]. Daher wird im vorliegenden Dossier von einer gleichbleibenden Prävalenz und stabilen Inzidenz innerhalb der oben genannten Spannen für alle Folgejahre ausgegangen. Die Anzahl an Patienten mit atopischer Dermatitis wird daher vor allem durch die allgemeine Bevölkerungsentwicklung bestimmt, dem die aktuelle Prognose des Statistischen Bundesamtes zu Grunde gelegt werden kann [137]. Damit lässt sich für die Jahre 2021 bis 2026 die in Tabelle 3-2 dargestellte Entwicklung erwarten.

Tabelle 3-2: Prognose zur Entwicklung der erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis, basierend auf stabiler Prävalenz und Inzidenz

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Gesamtbevölkerung¹ ≥ 18 Jahre [Mio]	69,70	69,73	69,71	69,66	69,60	69,52
Prävalenz	Konstante Prävalenz zwischen 1,35 % bis 4 %					
Inzidenz	Konstante Inzidenz zwischen 0,25 % – 0,28 %					
¹ Basierend auf den aktuellen Prognosen des Statistischen Bundesamtes: 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung – Variante 1: Moderate Entwicklung bei niedrigem Wanderungssaldo (G2L2W1) [137]						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). 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 3-3: 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)
Tralokinumab (Adtralza®): Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	59.070 – 60.698	51.622 – 53.036

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 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.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Tralokinumab ergibt sich aus den bereits vorliegenden Beschlüssen des G-BA im Anwendungsgebiet (Wirkstoffe Dupilumab und Baricitinib) [110, 117].

Im Dossier der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab wurden auf Basis einer Routinedatenanalyse erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ermittelt, für die eine systemische Therapie angezeigt ist [131]. Dazu wurden aus einer Stichprobe von 1.306.637 GKV-Versicherten im Zeitraum 2011 – 2015 diejenigen Patienten betrachtet, die im Jahr 2015 mindestens eine ambulante Facharzt- oder stationäre L20-Diagnose aufwiesen. Zudem mussten mindestens zwei ambulante L20-Diagnosen oder eine stationäre L20-Diagnose aus den vorherigen 4 Jahren vorliegen. Die resultierenden 4.037 Patienten wurden auf Basis ihrer rezeptpflichtigen Verordnungen in verschiedene Therapie- und Therapiesubklassen eingeordnet. Am Ende ergibt sich eine hochgerechnete Anzahl von 51.622 – 53.036 GKV-Versicherten in der Zielpopulation, die auch im Beschluss des G-BA aufgegriffen wird [110, 131].

In der frühen Nutzenbewertung von Baricitinib wurde diese Zielpopulation vom pharmazeutischen Unternehmer mit der zwischenzeitlich vom G-BA definierten Teilpopulation B – erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist – gleichgesetzt [134]. Dies wurde vom G-BA anerkannt, wobei die Bezeichnung der Zielpopulation in „*erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen*“ geändert wurde [117]. Die für die vorliegende frühe Nutzenbewertung von Tralokinumab relevante Zielpopulation stellt ebenfalls genau diese Patientenpopulation dar [121].

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Tralokinumab wird daher der Festlegung des G-BA bezüglich der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gefolgt [110, 117], womit sich die in Tabelle 3-3 genannten Werte ergeben.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tralokinumab (Adtralza®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Zusatznutzen gegenüber Dupilumab nicht belegt	51.622 – 53.036

Wie im Rahmen von Modul 4 dieses Dossiers dargelegt wird, liegt keine direkt vergleichende Evidenz von Tralokinumab gegenüber der aktuell gültigen zVT Dupilumab vor. Zusätzlich wird die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches aus methodischen Gründen als nicht valide eingeschätzt. Daher kann formal der Zusatznutzen gegenüber der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt werden.

Im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV müsste Tralokinumab mit der für Dupilumab gültigen zVT – einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie – verglichen werden. Basierend auf den Ergebnissen der Studie ECZTRA 7 ließe sich so ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tralokinumab in Kombination mit TCS gegenüber einem patientenindividuell optimierten Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie ableiten.

Perspektivisch erscheint zudem, analog zu vergleichbaren therapeutischen Gebieten (v.a. Biologika-Therapien), die Abgrenzung einer weiteren Patientenpopulation sinnvoll. Durch die zu erwartende Zulassung weiterer innovativer, kontinuierlicher systemischer Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehen erstmals Behandlungsalternativen für Patienten, die eine kontinuierliche systemische Therapie benötigen, aber auf Dupilumab unzureichend angesprochen haben oder ein sekundäres Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit aufweisen. Wie die deskriptiven Analysen verschiedener Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3 in Modul 4A zur Patientengruppe mit vorheriger Dupilumab-Behandlung innerhalb der Studie ECZTRA 7 zeigen, scheinen auch diese vorbehandelten Patienten von der Behandlung mit dem selektiv gegen IL-13 gerichteten Antikörper Tralokinumab zu profitieren. Auf Grund der geringen Patientenzahl mit Dupilumab-Vorbehandlung innerhalb der Studie ECZTRA 7 ist ein Zusatznutzen von Tralokinumab in dieser Population jedoch derzeit nicht quantifizierbar.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Herleitung der Größe der Zielpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 beschrieben und basiert auf den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung der Wirkstoffe Dupilumab sowie Baricitinib und deren Beschlüssen.

Die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens ergeben sich aus den in Modul 4A dargestellten Ergebnissen.

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 Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes sowie zum therapeutischen Bedarf wurden Quellen entnommen, die aus einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed stammen. Zusätzliche Informationen zum Krankheitsbild und zur Therapie der atopischen Dermatitis wurden deutschen und internationalen Leitlinien entnommen, die über die Seite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (www.awmf.org) sowie einer freien Internetsuche identifiziert wurden. Die Suche wurde im Oktober 2020 durchgeführt und letztmalig im April 2021 aktualisiert.

Informationen zu den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln wurden den identifizierten Leitlinien, der Seite www.fachinfo.de sowie dem Arzneimittelinformationssystem AMIce (<https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>) entnommen.

Quellen zu Prävalenz und Inzidenz wurden per orientierender Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed mit den Suchbegriffen (in unterschiedlichen Schreibweisen) identifiziert: Neurodermitis, atopische Dermatitis, *atopic dermatitis*, *atopic eczema*, *epidemiology*, *prevalence*, *incidence*. Zusätzlich zu den Internetseiten des gemeinsamen Bundesausschusses und des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen wurden auch die Internetseiten verschiedener Krankenkassen (www.barmer.de; www.aok.de; www.tk.de; www.dak.de), des Bundesversicherungsamtes (www.bundesversicherungsamt.de), des Robert Koch-Instituts (www.rki.de) sowie der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) durchsucht. Die Suche wurde im Oktober 2020 durchgeführt und letztmalig im April 2021 aktualisiert.

Für Angaben zum Anteil der gesetzlich Krankenversicherten sowie Prognosen der Bevölkerungszahl wurden die Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (www.bundesgesundheitsministerium.de) und des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) verwendet.

Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation entstammen früheren Beschlüssen des G-BA im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis [110, 117].

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

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. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD (2018): Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*; 4(1):1.
2. 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.
3. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield LF (2017): Atopic dermatitis: pathogenesis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 36(3):100-3.
4. Boguniewicz M, Leung DY (2011): Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological reviews*; 242(1):233-46.
5. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0], AWMF-Registernummer: 013-027. [Zugriff: 03.06.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html>.
6. Bieber T (2008): Atopic dermatitis. *N Engl J Med*; 358(14):1483-94.

7. Weidinger S, Novak N (2016): Atopic dermatitis. *Lancet* (London, England); 387(10023):1109-22.
8. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M (2011): Management of itch in atopic dermatitis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 30(2):71-86.
9. Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica, Suppl* 92: 44-47;
10. Langenbruch 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.
11. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, et al. (2002): Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol*; 41(3):151-8.
12. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J (2014): Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. *Allergy*; 69(1):37-45.
13. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. (2015): The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*; 135(4):984-91.
14. Ronnstad ATM, Halling-Overgaard AS, 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. *J Am Acad Dermatol*; 79(3):448-56 e30.
15. 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.
16. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. (2016): Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*; 74(3):491-8.
17. Norreslet LB, Ebbehøj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T (2018): The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(1):23-38.
18. Radon K, Nowak D, Vogelberg C, Rueff F (2016): Career Advice for Young Allergy Patients. *Dtsch Arztebl Int*; 113(31-32):519-24.
19. Chernyshov PV (2016): Stigmatization and self-perception in children with atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*; 9:159-66.
20. Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W (2008): Experiences of appearance-related teasing and bullying in skin diseases and their psychological sequelae: results of a qualitative study. *Scand J Caring Sci*; 22(3):430-6.
21. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. (2012): Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England); 380(9859):2197-223.
22. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. (2012): Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England); 380(9859):2163-96.

23. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G (2019): The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *Biomed Res Int*; 2019:2450605.
24. Peng W, Novak N (2015): Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*; 45(3):566-74.
25. Nutten S (2015): Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*; 66 Suppl 1(Suppl. 1):8-16.
26. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. (2018): Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*; 73(6):1284-93.
27. Robert Koch-Institut, Destatis (2015): Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gesundheit in Deutschland. [Zugriff: 25.09.2020]. URL: <http://www.gbe-bund.de/pdf/GESBER2015.pdf>.
28. Kowalska-Oledzka E, Czarnecka M, Baran A (2019): Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess*; 8(1):126-8.
29. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, et al. (2013): Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*; 68(4):498-506.
30. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. (2016): Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 138(2):336-49.
31. Spergel JM, Paller AS (2003): Atopic dermatitis and the atopic march. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 112(6 Suppl):S118-27.
32. Silverberg JI, Kantor R (2017): The Role of Interleukins 4 and/or 13 in the Pathophysiology and Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*; 35(3):327-34.
33. Czarnewicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2019): Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 143(1):1-11.
34. Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N, et al. (2019): Atopic Dermatitis Is an IL-13-Dominant Disease with Greater Molecular Heterogeneity Compared to Psoriasis. *J Invest Dermatol*; 139(7):1480-9.
35. Bieber T (2020): Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*; 75(1):54-62.
36. Jujo K, Renz H, Abe J, Gelfand EW, Leung DY (1992): Decreased interferon gamma and increased interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes IgE synthesis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 90(3 Pt 1):323-31.
37. Vollenweider S, Saurat JH, Rocken M, Hauser C (1991): Evidence suggesting involvement of interleukin-4 (IL-4) production in spontaneous in vitro IgE synthesis in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 87(6):1088-95.
38. Koppes SA, Brans R, Ljubojevic Hadzavdic S, Frings-Dresen MH, Rustemeyer T, Kezic S (2016): Stratum Corneum Tape Stripping: Monitoring of Inflammatory Mediators in Atopic Dermatitis Patients Using Topical Therapy. *Int Arch Allergy Immunol*; 170(3):187-93.
39. Szegedi K, Lutter R, Res PC, Bos JD, Luiten RM, Kezic S, et al. (2015): Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 29(11):2136-44.

40. 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.
41. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH (2017): Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*; 13(5):425-37.
42. Tazawa T, Sugiura H, Sugiura Y, Uehara M (2004): Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*; 295(11):459-64.
43. Czarnowicki T, Gonzalez J, Shemer A, Malajian D, Xu H, Zheng X, et al. (2015): Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating T_H2/T_C2 and T_H22/T_C22, but not T_H17/T_C17, cells within the skin-homing T-cell population. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 136(1):104-15 e7.
44. Sanyal RD, Pavel AB, Glickman J, Chan TC, Zheng X, Zhang N, et al. (2019): Atopic dermatitis in African American patients is T_H2/T_H22-skewed with T_H1/T_H17 attenuation. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*; 122(1):99-110 e6.
45. Suarez-Farinas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nogales K, Cardinale I, et al. (2011): Nonlesional atopic dermatitis 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.
46. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. (2013): A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med*; 210(13):2939-50.
47. Bao K, Reinhardt RL (2015): The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*; 75(1):25-37.
48. Chieosilapatham P, Ogawa H, Niyonsaba F (2017): Current insights into the role of human beta-defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*; 190(2):155-66.
49. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. (2003): Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*; 171(6):3262-9.
50. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H (2017): Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Experimental dermatology*; 26(11):989-98.
51. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. (2017): Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*; 66(3):398-403.
52. Purwar R, Werfel T, Wittmann M (2006): IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T cells: possible role in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*; 126(5):1043-51.
53. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, Dyjack N, Rios C, Jung J, et al. (2018): Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight*; 3(4):e98006.
54. Furue K, Ito T, Tsuji G, Ulzii D, Vu YH, Kido-Nakahara M, et al. (2019): The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology*; 158(4):281-6.
55. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. (2007): Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 120(1):150-5.
56. Albanesi C, Fairchild HR, Madonna S, Scarponi C, De Pita O, Leung DY, et al. (2007): IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF-alpha- and IFN-gamma-induced beta-defensin

- expression through STAT-6, suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1, and SOCS-3. *J Immunol*; 179(2):984-92.
57. Breuer K, Kapp A, Werfel T (2001): Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy*; 56(11):1034-41.
58. Chen X, Anstey AV, Bugert JJ (2013): Molluscum contagiosum virus infection. *Lancet Infect Dis*; 13(10):877-88.
59. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY (2021): The infectious complications of atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*; 126(1):3-12.
60. Moriya C, Jinnin M, Yamane K, Maruo K, Muchemwa FC, Igata T, et al. (2011): Expression of matrix metalloproteinase-13 is controlled by IL-13 via PI3K/Akt3 and PKC-delta in normal human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*; 131(3):655-61.
61. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. (2017): Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*; 171(1):217-28 e13.
62. Broadbent JL (1955): Observations on histamine-induced pruritus and pain. *Br J Pharmacol Chemother*; 10(2):183-5.
63. Shim WS, Oh U (2008): Histamine-induced itch and its relationship with pain. *Mol Pain*; 4:29.
64. Rinaldi G (2019): The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms. *Dermatol Pract Concept*; 9(2):90-7.
65. Murota H, Katayama I (2017): Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int*; 66(1):8-13.
66. 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], Entwicklungsstufe: S2k, AWMF-Registernummer: 013-027. [Zugriff: 21.06.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-027.html>.
67. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. (1994): The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*; 131(3):383-96.
68. Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM, et al. (2012): Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci*; 27(11):1327-32.
69. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR (2018): Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*; 120(1):10-22 e2.
70. Wei W, Anderson P, Gadkari A, Blackburn S, Moon R, Piercy J, et al. (2018): Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol*; 45(2):150-7.
71. 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. *Experimental dermatology*; 10(1):11-8.
72. European Task Force on Atopic Dermatitis (1993): Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*; 186(1):23-31.

73. 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.
74. Schmitt J, Spuls P, Boers M, Thomas K, Chalmers J, Roekevisch E, et al. (2012): Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy*; 67(9):1111-7.
75. 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. *J Am Acad Dermatol*; 70(2):338-51.
76. 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.
77. 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.
78. 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(1):152-69.
79. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*; 71(1):116-32.
80. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro 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. *J Am Acad Dermatol*; 71(2):327-49.
81. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol*; 71(6):1218-33.
82. 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.
83. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A (2013): Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol*; 30(3):165-9.
84. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM (2015): Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*; 2015(7):CD009864.
85. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB (2016): Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol*; 34(5):607-13.
86. Ahluwalia A (1998): Topical glucocorticoids and the skin--mechanisms of action: an update. *Mediators Inflamm*; 7(3):183-93.

87. Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A, et al. (2013): Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 1(2):142-51.
88. Feldman SR, Cox LS, Strowd LC, Gerber RA, Faulkner S, Sierka D, et al. (2019): The Challenge of Managing Atopic Dermatitis in the United States. *Am Health Drug Benefits*; 12(2):83-93.
89. Augustin M, Werfel T, Kiedrowski V (2018): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen. [Zugriff: 28.05.2020]. URL: <https://www.arzneimittelleitfaden.de/wp-content/uploads/2018/03/Checkliste-AM-Therapie-Neurodermitis.pdf>.
90. 1A-Pharma GmbH (2001): Ciclosporin 25/50/100 - 1A-Pharma; Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
91. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, Rosenbach T, Ruzicka T, Sebastian M, et al. (2009): Cyclosporine therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*; 7(5):474-9.
92. Granlund H, Erkkö P, Sinisalo M, Reitamo S (1995): Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *Br J Dermatol*; 132(1):106-12.
93. Kim JE, Shin JM, Ko JY, Ro YS (2016): Importance of concomitant topical therapy in moderate-to-severe atopic dermatitis treated with cyclosporine. *Dermatol Ther*; 29(2):120-5.
94. Hexal AG (2002): Ciclosporin HEXAL Kapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
95. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, et al. (2018): Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*; 178(3):768-75.
96. Megna M, Napolitano M, Patruno C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, et al. (2017): Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 7(1):1-23.
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Gesundheitsinformation.de - Neurodermitis, Lichttherapie und Medikamente zum Einnehmen. [Zugriff: 22.06.2020]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-und-medikamente-zum-einnehmen.2257.de.html?part=behandlung-ge>.
98. Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, Silverberg JI (2018): A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*; 78(4):733-40 e11.
99. Simon D, Bieber T (2014): Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy*; 69(1):46-55.
100. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. (2010): Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*; 162(3):661-8.
101. Sanofi-Aventis Groupe (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
102. Hershey GK (2003): IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 111(4):677-90; quiz 91.
103. McCormick SM, Heller NM (2015): Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling. *Cytokine*; 75(1):38-50.

104. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E (2015): Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*; 7(10):1043-58.
105. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. (2016): Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*; 375(24):2335-48.
106. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. (2018): Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*; 178(5):1083-101.
107. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. (2017): Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*; 389(10086):2287-303.
108. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Atopische Dermatitis) - Modul 4 A. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/333/#dossier>.
109. Gemeinsamer Bundesausschuss (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; Verfahrensnummer D-328. [Zugriff: 26.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss (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; Verfahrensnummer D-328. [Zugriff: 12.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
111. Ratiopharm GmbH (2000): Azathioprin-ratiopharm® 25 mg / 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016 [Zugriff: 22.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
112. Ratiopharm GmbH (2019): MTX-ratiopharm Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 22.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
113. Roche Registration GmbH (1996): CellCept 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2020 [Zugriff: 23.06.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
114. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. (2002): Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol*; 147(2):324-30.
115. Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeflang MMG, Spuls PI (2018): Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*; 178(6):1288-96.
116. Eli Lilly Nederland B. V. (2017): Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 11.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
117. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis); Verfahrensnummer D-599. [Zugriff: 17.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599.pdf.
118. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Wortprotokoll der mündlichen Anhörung - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Atopische Dermatitis, D-599). [Zugriff: 31.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-608/2021-03-23_Wortprotokoll_Baricitinib_D-599.pdf.
119. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A, et al. (2021): Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 35(2):476-85.
120. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
121. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-402.
122. Yu SH, Attarian H, Zee P, Silverberg JI (2016): Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis. *Dermatitis*; 27(2):50-8.
123. U. S. Food and Drug Administration (2016): Application 761055Orig1s000 - clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). [Zugriff: 23.07.2020]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761055Orig1s000ClinPharmR.pdf.
124. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. (2021): Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*; 184(3):437-49.
125. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. (2021): Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*; 184(3):450-63.
126. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. (2018): Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*; 121(3):340-7.
127. Schmitt J (2011): Versorgungsforschung am Beispiel Neurodermitis. *Hautarzt*; 62(3):178-88.
128. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schafer I (2011): Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol*; 165(4):865-73.
129. Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M (2017): Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 31(1):151-7.
130. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt*; 56:698–706.
131. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Atopische Dermatitis) - Modul 3 A. [Zugriff: 25.09.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/333/#dossier>.

132. Zander N, Augustin M, Reinert R, Schäfer I (2020): Atopic dermatitis shows significant cutaneous comorbidity: results from large-scale investigations in the working population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(1):135-41.
133. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K, Techniker Krankenkasse (2021): Neurodermitisreport - Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2016 bis 2019. [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2099726/179615dc18521208dce8c3c1992e776a/neurodermitisreport-2021-langfassung-data.pdf>.
134. Lilly Deutschland GmbH (2020): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Atopische Dermatitis) - Modul 3 B. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4141/2020-11-16_Modul3B_Baricitinib.pdf.
135. Andersen L, Nyeland ME, Nyberg F (2020): Higher self-reported severity of atopic dermatitis in adults is associated with poorer self-reported health-related quality of life in France, Germany, the U.K. and the U.S.A. *Br J Dermatol*; 182(5):1176-83.
136. Heratizadeh A, Haufe E, Stölzl D, Abraham S, Heinrich L, Kleinheinz A, et al. (2020): Baseline characteristics, disease severity and treatment history of patients with atopic dermatitis included in the German AD Registry TREATgermany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(6):1263-72.
137. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019): 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. [Zugriff: 06.10.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-01#abreadcrumb>.

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 3-5 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 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tralokinumab (Adtralza®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen ¹	Einmal 300 mg alle zwei Wochen ^{2, 3} oder einmal 300 mg alle vier Wochen ^{2, 3}	13 – 26,1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Einmal 300 mg alle zwei Wochen ³	26,1	1
<p>¹ Die vom G-BA festgelegte Zielpopulation für Tralokinumab weicht vom Zulassungstext ab (Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen). Da der Wirkstoff Tralokinumab aber als kontinuierliche systemische Therapie angewendet werden soll, sind die beiden Populationen als identisch anzusehen. Somit ist die Zielpopulation repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet von Tralokinumab und diese Bezeichnung der Population wird auch in den weiteren Tabellen dieses Moduls verwendet.</p> <p>² Für Tralokinumab kann bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden [1]. Aktuelle Prognosen auf Basis der bisher verfügbaren Studiendaten für Tralokinumab gehen von einem relevanten Anteil der Patienten in einer Größenordnung von etwa einem Drittel aus, der für eine solche Erhaltungstherapie mit einer verringerten Applikationsfrequenz in Frage kommt.</p> <p>³ Hierbei handelt es sich um die Erhaltungsdosis. Das Dosierungsschema in den ersten Wochen weicht von diesen Angaben ab [1, 2]. Aufgrund des langfristigen Charakters der Behandlung wird nur die Erhaltungstherapie berücksichtigt.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

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

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der aufgeführten Therapiealternativen wurde der jeweiligen Fachinformationen entnommen [1, 2].

Zu bewertendes Arzneimittel

Tralokinumab (Adtralza®)

Basierend auf den Angaben der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Tralokinumab als subkutane Injektion einmal alle zwei Wochen. Bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, kann im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden [1]. Dabei gehen aktuelle Prognosen auf Basis der bisher verfügbaren Studiendaten für Tralokinumab von einem relevanten Anteil der Patienten in einer Größenordnung von etwa einem Drittel aus, der für eine solche Erhaltungstherapie mit einer verringerten Applikationsfrequenz in Frage kommt.

Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung als eine Dauertherapie betrachtet. Aus diesen Angaben ergeben sich für die zweiwöchentliche Anwendung 26,1 Behandlungen und Behandlungstage (= 365 Tage / 14 Tage) sowie für die vierwöchentliche Anwendung 13 Behandlungen und Behandlungstage (= 365 Tage / 28 Tage).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dupilumab (Dupixent®)

Basierend auf den Angaben der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Dupilumab als subkutane Injektion einmal alle zwei Wochen [2].

Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung als eine Dauertherapie betrachtet. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 26,1 Behandlungen und Behandlungstage (= 365 Tage / 14 Tage).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: 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			
Tralokinumab (Adtralza®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	Einmal 300 mg alle zwei Wochen ^{1,2} oder einmal 300 mg alle vier Wochen ^{1,2}	13 – 26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Einmal 300 mg alle zwei Wochen ²	26,1
<p>¹ Für Tralokinumab kann bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden [1]. Aktuelle Prognosen auf Basis der bisher verfügbaren Studiendaten für Tralokinumab gehen von einem relevanten Anteil der Patienten in einer Größenordnung von etwa einem Drittel aus, der für eine solche Erhaltungstherapie mit einer verringerten Applikationsfrequenz in Frage kommt.</p> <p>² Hierbei handelt es sich um die Erhaltungsdosis. Das Dosierungsschema in den ersten Wochen weicht von diesen Angaben ab [1, 2]. Aufgrund des langfristigen Charakters der Behandlung wird nur die Erhaltungstherapie berücksichtigt.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungs-tage 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				
Tralokinumab (Adtralza®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	13 – 26,1 ^{1,2}	300 mg	3.900 mg (\cong 26 Fertigspritzen à 150 mg) – 7.830 mg (\cong 52,2 Fertigspritzen à 150 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	26,1 ²	300 mg	7.830 mg (\cong 26,1 Fertigspritzen à 300 mg)
<p>¹ Für Tralokinumab kann bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden [1]. Aktuelle Prognosen auf Basis der bisher verfügbaren Studiendaten für Tralokinumab gehen von einem relevanten Anteil der Patienten in einer Größenordnung von etwa einem Drittel aus, der für eine solche Erhaltungstherapie mit einer verringerten Applikationsfrequenz in Frage kommt. Daher ist bei Betrachtung aller Tralokinumab-Patienten von einem durchschnittlichen Jahresverbrauch deutlich unterhalb der hier in der Spanne angegebenen Obergrenze auszugehen.</p> <p>² Hierbei handelt es sich um die Erhaltungsdosis. Das Dosierungsschema in den ersten Wochen weicht von diesen Angaben ab [1, 2]. Aufgrund des langfristigen Charakters der Behandlung wird nur die Erhaltungstherapie berücksichtigt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 ergibt sich aus den jeweiligen Angaben zum Behandlungsmodus, den Dosierungen und der jeweiligen Behandlungstage pro Patient pro Jahr der jeweiligen Wirkstoffe entsprechend der zugehörigen Fachinformation. Die Kalkulation der Jahrestherapiekosten erfolgt unter der Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für die GKV. Die Informationen für die jeweiligen Packungsgrößen entstammen dem ABDA-Artikelstamm (Stand 15.07.2021).

Haltbarkeitsbedingter Verwurf gemäß Abschnitt 6.3 und 6.6 der Fachinformation wurde – sofern zutreffend – gemäß der bisherigen Beschlusspraxis des G-BA in der Kostendarstellung berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tralokinumab (Adtralza®)

Als Anfangsdosis sind 600 mg als vier Injektionen à 150 mg zu verabreichen, gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen, die in Form von zwei Injektionen à 150 mg zu verabreichen sind [1]. Die Initialdosis wird im Weiteren nicht berücksichtigt, da sie nur einmalig zu Behandlungsbeginn verabreicht wird. Bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, kann im Ermessen des Verschreibers eine Reduktion der Dosierung von Tralokinumab auf 300 mg alle vier Wochen erwogen werden [1]. Aktuelle Prognosen auf Basis der bisher verfügbaren Studiendaten für Tralokinumab gehen von einem relevanten Anteil der Patienten in einer Größenordnung von etwa einem Drittel aus, der für eine solche Erhaltungstherapie mit einer verringerten Applikationsfrequenz in Frage kommt.

Bei 13 bis 26,1 Behandlungstagen ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 26 Fertigspritzen à 150 mg (in Summe 3.900 mg) bis 52,2 Fertigspritzen à 150 mg (in Summe 7.830 mg). Auf Grund des erwarteten Anteils an Patienten mit vierwöchentlicher Dosierung ist bei Betrachtung aller Tralokinumab-Patienten von einem durchschnittlichen Jahresverbrauch deutlich unterhalb der hier angegebenen Obergrenze auszugehen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dupilumab (Dupixent®)

Die empfohlene Dosis für Dupilumab entspricht in der Anfangsdosis 600 mg, gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen [2]. Die Initialdosis wird hier nicht berücksichtigt, da sie nur einmalig zu Behandlungsbeginn verabreicht wird.

Bei 26,1 Behandlungstagen ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 26,1 Fertigspritzen à 300 mg (in Summe 7.830 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-8 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 3-8: 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		
Tralokinumab (Adtralza®)	ADTRALZA 150 mg 12 St 150 mg PZN: 17394747 AVP: 4.337,01 €	4.090,83 € [1,77 € ^a); 244,41 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Dupilumab (Dupixent®)	DUPIXENT 300 mg 6 St 300 mg PZN: 12727291 AVP: 4.337,01 €	4.090,83 € [1,77 € ^a); 244,41 € ^b]
a) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b) Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Die Angaben in Tabelle 3-8 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19% Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. In den Apothekenverkaufspreisen der Lauer-Taxe, die für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Erstattungsbeträge nach § 130b SGB V, soweit zutreffend, miteingerechnet. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.07.2021 aus der Lauer-Taxe.

Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wird jeweils die Packung und Packungsgrößenkombination herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

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

Tabelle 3-9: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tralokinumab (Adtralza®)	Adtralza® 12 St 150 mg	4.090,83 €	2,1 $\bar{6}$ Packungen	8.863,47 €
			4,35 Packungen	17.795,11 €
	Arzneimittelkosten Tralokinumab:		8.863,47 € - 17.795,11 € ¹	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab (Dupixent®)	Dupilumab® 6 St 300 mg	4.090,83 €	4,35 Packungen	17.795,11 €
	Arzneimittelkosten Dupilumab		17.795,11 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
<p>¹ Für Tralokinumab kann bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden [1]. Aktuelle Prognosen auf Basis der bisher verfügbaren Studiendaten für Tralokinumab gehen von einem relevanten Anteil der Patienten in einer Größenordnung von etwa einem Drittel aus, der für eine solche Erhaltungstherapie mit einer verringerten Applikationsfrequenz in Frage kommt. Daher ist bei Betrachtung aller Tralokinumab-Patienten von durchschnittlichen Arzneimittelkosten deutlich unterhalb der hier in der Spanne angegebenen Obergrenze auszugehen.</p>				

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 3-10 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 3-10: 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				
Tralokinumab (Adtralza®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen		Entfällt	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen		Entfällt	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nachstehend werden die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen, die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig werden, näher ausgeführt. Entsprechend § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen.

Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation (beispielsweise Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolges oder des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen und ärztliche Honorarleistungen.

Unter der Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen werden in Anlehnung an die Tragenden Gründen des G-BA-Beschlusses zu Dupilumab (17. Mai 2018) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie angerechnet [3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entfällt, da keine Kosten angegeben und dementsprechend keine Quellen herangezogen wurden.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (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 3-12: 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			
Tralokinumab (Adtralza®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen		Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen		Entfällt

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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					
Tralokinumab (Adtralza®)	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	8.863,47 € - 17.795,11 € ¹	-	-	8.863,47 € - 17.795,11 € ¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	17.795,11 €	-	-	17.795,11 €
¹ Für Tralokinumab kann bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden [1]. Aktuelle Prognosen auf Basis der bisher verfügbaren Studiendaten für Tralokinumab gehen von einem relevanten Anteil der Patienten in einer Größenordnung von etwa einem Drittel aus, der für eine solche Erhaltungstherapie mit einer verringerten Applikationsfrequenz in Frage kommt. Daher ist bei					

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
Betrachtung aller Tralokinumab-Patienten von Arzneimittelkosten deutlich unterhalb der hier in der Spanne angegebenen Obergrenze auszugehen.					

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.

Die Therapielandschaft der atopischen Dermatitis befindet sich aktuell in einem starken Wandel. Mit Zulassung des monoklonalen Antikörpers Dupilumab im Jahr 2017 wurde erstmals seit Einführung der topischen Calcineurininhibitoren Anfang der 2000er ein deutlicher Fortschritt in der Therapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis erreicht. Seitdem ist ein kontinuierlicher Anstieg der Verschreibungszahlen von Dupilumab in Deutschland zu beobachten. Ein Abflachen dieser Wachstumskurve ist aktuell nicht erkennbar. Zudem wurde kürzlich der erste Wirkstoff der Januskinase-Inhibitoren (Baricitinib) im Anwendungsgebiet zugelassen. Daher kann die Entwicklung des deutschen Marktes nur mit Unsicherheit prognostiziert werden.

Hinzu kommt, dass in den kommenden Jahren weitere Zulassungen von monoklonalen Antikörpern (z. B. Lebrikizumab) und Januskinase-Inhibitoren (z. B. Abrocitinib, Upadacitinib) für die mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis erwartet werden können. Inwieweit Wirksamkeitsvorteile und/oder unterschiedliche Nebenwirkungsprofile zwischen diesen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen bestehen, ist auf Basis der aktuell verfügbaren Evidenz schwer abzuschätzen. Zudem ist unklar, wie sich der Einsatz und die Akzeptanz dieser Arzneimittel im klinischen Alltag tatsächlich entwickeln werden. Grundsätzlich ist jedoch zu erwarten, dass die modernen, hochwirksamen, nebenwirkungsarmen und langfristig anwendbaren Biologika und *Small Molecules* den Therapiealgorithmus nachhaltig verändern

werden; eine Entwicklung, die beispielsweise auch im Anwendungsgebiet der Psoriasis nach 2006 zu beobachten war.

Für Tralokinumab ist davon auszugehen, dass alle Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis für eine Behandlung in Frage kommen, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist. Tralokinumab ist lediglich bei Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder einen der enthaltenen Hilfsstoffe kontraindiziert [1]. Es liegen keine Angaben vor, die eine Schätzung der Zahl der Patienten mit Kontraindikationen ermöglichen. In den Studien mit Tralokinumab als Monotherapie bzw. in Kombination mit TCS wurden Gesamtabbruchraten von etwa 5,6 - 9,5 % (Placebo 4,7 - 12,4 %) vor Woche 16 bzw. Woche 26 beobachtet [4-7]. Es ist folglich davon auszugehen, dass auch im klinischen Alltag etwa 5 -10 % der Patienten die Behandlung mit Tralokinumab abbrechen.

Eine verlässliche Prognose zur Entwicklung des Anwendungsgebietes der atopischen Dermatitis und den damit verbundenen Versorgungsanteilen von Tralokinumab ist aus den genannten Gründen zum aktuellen Zeitpunkt nicht valide möglich. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der letztendliche Versorgungsanteil von Tralokinumab unterhalb der Größe der Zielpopulation liegt.

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.

Da keine valide Prognose zu den erwarteten Versorgungsanteilen abgegeben werden kann, ist auch der Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht verlässlich abschätzbar.

Ein deutlicher Einfluss auf die angegebenen Jahrestherapiekosten ist jedoch von der Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit verringerter Applikationsfrequenz (300 mg Tralokinumab alle vier Wochen) zu erwarten. Diese kann bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, im Ermessen des Verschreibers erwogen werden [1]. Aktuelle Prognosen auf Basis der bisher verfügbaren Studiendaten für Tralokinumab gehen von einem relevanten Anteil der Patienten in einer Größenordnung von etwa einem Drittel aus, der für eine solche Erhaltungstherapie mit einer verringerten Applikationsfrequenz in Frage kommt. Daher ist bei Betrachtung aller Tralokinumab-Patienten von durchschnittlichen Jahrestherapiekosten deutlich unterhalb der in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Obergrenze auszugehen.

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.

Informationen zu den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln inklusive Behandlungsmodus und Verbrauch wurden dem Arzneimittel-Informationssystem des Portals PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/) sowie der Seite www.fachinfo.de entnommen. Zudem wurden frühere Beschlüsse und deren Tragende Gründe auf der Website des G-BA (<https://www.g-ba.de/>) berücksichtigt.

Die Informationen zu Kosten und Packungsgrößen der Arzneimittel entstammen der Datenbank des ABDA-Artikelstamms und entsprechen dem Stand vom 15.07.2021.

Informationen zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf früheren Beschlüssen des G-BA (<https://www.g-ba.de/>) im Anwendungsgebiet und der Fachinformation zu Tralokinumab.

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. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi-Aventis Groupe (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (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; Verfahrensnummer D-328. [Zugriff: 26.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
4. LEO Pharma A/S (2021): Clinical Trial Report - LP0162-1346 (ECZTRA 7): Tralokinumab in combination with topical corticosteroids in subjects with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or have contraindications to oral cyclosporine A. ECZTRA 7 (ECZema TRAlokinumab trial no. 7)
 5. LEO Pharma A/S (2020): Clinical Trial Report - LP0162-1326 (ECZTRA 2): Tralokinumab monotherapy for moderate-to-severe atopic dermatitis.
 6. LEO Pharma A/S (2020): Clinical Trial Report - LP0162-1325 (ECZTRA 1): Tralokinumab monotherapy for moderate-to-severe atopic dermatitis.
 7. LEO Pharma A/S (2020): Clinical Trial Report - LP0162-1339 (ECZTRA 3): Tralokinumab in combination with topical corticosteroids for moderate-to-severe atopic dermatitis.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Adtralza® entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung der atopischen Dermatitis erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Tralokinumab-Dosis für Erwachsene beträgt 600 mg (vier Injektionen zu je 150 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg (zwei Injektionen zu je 150 mg) alle zwei Wochen als subkutane Injektion.

Bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, kann im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden. Die Wahrscheinlichkeit zur Erhaltung einer erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Haut kann bei einer Dosierung alle vier Wochen geringer sein (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Bei Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung kein Ansprechen zeigen, soll ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung alle zwei Wochen weiter profitieren.

Tralokinumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Die Anwendung von topischen Kortikosteroiden kann, falls angemessen, einen zusätzlichen Effekt auf die Gesamtwirksamkeit von Tralokinumab haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Topische Calcineurininhibitoren können angewendet werden, sollten aber nur auf die Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt bleiben.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, soll die Verabreichung so schnell wie möglich nachgeholt werden. Danach ist die Dosierung zum regulär geplanten Zeitpunkt wiederaufzunehmen.

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)***

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen begrenzte Daten bei Patienten > 75 Jahre vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion liegen nur sehr begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion liegen nur sehr begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Hohes Körpergewicht

Bei Patienten mit hohem Körpergewicht (> 100 kg), die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, ist eine Reduzierung der Dosierung auf alle vier Wochen möglicherweise nicht angebracht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tralokinumab bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Nachdem die Fertigspritzen aus dem Kühlschrank genommen wurden, sollen sie vor der Injektion über 30 Minuten Zimmertemperatur annehmen.

Tralokinumab wird subkutan in den Oberschenkel oder den Bauch injiziert, außerhalb eines 5 cm großen Bereiches um den Bauchnabel. Bei Verabreichung durch eine andere Person kann die Injektion auch in den Oberarm erfolgen.

Die Anfangsdosis von 600 mg ist in vier Injektionen zu je 150 mg Tralokinumab an unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen für jede Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Tralokinumab darf nicht an Stellen, an denen die Haut empfindlich oder verletzt ist, oder in Narbengewebe bzw. Hämatome injiziert werden.

Tralokinumab kann durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson verabreicht werden, sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet. Vor der Anwendung sind Patienten und/oder Pflegepersonen in der Verabreichung von Tralokinumab angemessen zu schulen. Eine ausführliche Gebrauchsanweisung ist am Ende der Packungsbeilage enthalten.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

Wenn eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, soll die Anwendung von Tralokinumab beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Bindehautentzündung

Patienten, die mit Tralokinumab behandelt werden und eine Bindehautentzündung entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, sollten sich einer augenärztlichen Untersuchung unterziehen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Helminthose

Patienten mit bekannter Helminthose wurden von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob Tralokinumab die Immunantwort auf eine Helminthose durch Inhibition des IL-13-Signalwegs beeinflusst.

Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind vor Einleitung der Tralokinumab-Therapie zu behandeln. Wenn sich Patienten während der Tralokinumab-Therapie infizieren und auf eine Behandlung der Helminthose nicht ansprechen, ist die Behandlung mit Tralokinumab zu unterbrechen, bis die Infektion abgeklungen ist.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Tralokinumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind. Die Immunantworten auf Tetanus-Totimpfstoff und Meningokokken-Impfstoff wurden untersucht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Tralokinumab den Impfstatus der Patienten mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen gemäß den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 150-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von Tralokinumab mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen wurden nicht untersucht.

Die Immunantworten auf Totimpfstoffe wurden in einer Studie in Erwachsenen mit atopischer Dermatitis untersucht, die mit einer Anfangsdosis von 600 mg (vier 150 mg Injektionen), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion verabreicht, behandelt wurden. Nach einer 12-wöchigen Anwendung von Tralokinumab wurden die Patienten mit einem Tdap(Tetanus-Diphtherie-azelluläre Pertussis)-Kombinationsimpfstoff sowie einem Meningokokkenimpfstoff geimpft und die Immunantworten nach 4 Wochen beurteilt. Die Antikörperantworten auf sowohl den Tetanusimpfstoff als auch den Meningokokkenimpfstoff waren bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich. In der Studie wurden keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Tralokinumab beobachtet. Daher können mit Tralokinumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte Impfstoffe oder Totimpfstoffe erhalten.

Für Informationen zu Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Die Wirkungen von Tralokinumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten wurden nicht untersucht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tralokinumab 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).

Als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, eine Anwendung von Tralokinumab während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

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

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane sowie die Anzahl, Motilität und Morphologie von Spermien (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege (23,4 %; hauptsächlich als Erkältung gemeldet), Reaktionen an der Injektionsstelle (7,2 %), Konjunktivitis (5,4 %) sowie allergische Konjunktivitis (2,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In gepoolten Daten aus 5 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (ECZTRA 1, ECZTRA 2 und ECZTRA 3, eine Dosisfindungsstudie und eine Impfstoff-Ansprechstudie) wurden 1 991 Teilnehmer mit subkutanen Tralokinumab-Injektionen mit oder ohne begleitende topische Kortikosteroide behandelt. Insgesamt wurden 807 Patienten mindestens 1 Jahr mit Tralokinumab behandelt.

In Tabelle 3-14 sind die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß folgender 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 abnehmendem Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeiten basieren auf dem Zeitraum der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen der gepoolten Daten aus 5 Studien in der atopische Dermatitis-Population.

Tabelle 3-14: Liste der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Häufig	Infektionen der oberen Atemwege Konjunktivitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich	Konjunktivitis allergisch Keratitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Langzeitsicherheit von Tralokinumab wurde in 2 Monotherapie-Studien über bis zu 52 Wochen und in einer Kombinationsstudie mit topischen Kortikosteroiden über bis zu 32 Wochen untersucht. Das Sicherheitsprofil von Tralokinumab bis Woche 52 bzw. Woche 32 stimmte mit dem Sicherheitsprofil überein, das bis Woche 16 beobachtet wurde.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Konjunktivitis und verwandte Ereignisse

Konjunktivitis trat bei Patienten mit atopischer Dermatitis in den gepoolten Daten aus 5 Studien während der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen unter Tralokinumab häufiger auf (5,4 %) als unter Placebo (1,9 %). Konjunktivitis wurde häufiger bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis berichtet als bei Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, sowohl in der Tralokinumab-Gruppe (6,0 vs. 3,3 % während der Initialbehandlung) als auch in der Placebo-Gruppe (2,2 vs. 0,8 % während der Initialbehandlung). Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis innerhalb des Behandlungszeitraums ab oder war am Abklingen.

Keratitis wurde bei 0,5 % der mit Tralokinumab Behandelten während der Initialbehandlung berichtet. Die Hälfte dieser Ereignisse wurde als Keratokonjunktivitis eingestuft. Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend und von leichtem oder mäßigem Schweregrad und keines führte zum Behandlungsabbruch.

Eosinophilie

Eosinophilie als unerwünschte Reaktion wurde unter Tralokinumab in 1,3 % der Patienten und unter Placebo in 0,3 % der Patienten während der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen berichtet (gepoolte Daten aus 5 Studien). Bei Patienten, die mit Tralokinumab behandelt

wurden, kam es im Durchschnitt zu einem höheren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber Baseline als bei Patienten unter Placebo. Eosinophilie (≥ 5.000 Zellen/ μl) wurde während der Initialbehandlung bei 1,2 % der mit Tralokinumab behandelten Patienten und bei 0,3 % der Patienten unter Placebo festgestellt. Dieser Anstieg bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten war jedoch nur vorübergehend, und die durchschnittlichen Eosinophilenzahlen gingen unter fortgeführter Behandlung auf Baseline zurück. Das Sicherheitsprofil für Patienten mit Eosinophilie war mit dem aller Patienten vergleichbar.

Eczema Herpeticum

Eczema herpeticum wurde bei 0,3 % der mit Tralokinumab behandelten Patienten und bei 1,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe während der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen berichtet (gepoolte Daten aus 5 Studien zu atopischer Dermatitis). Über alle Behandlungszeiträume (gepoolte Daten aus 5 Studien) waren alle in der Tralokinumab-Gruppe berichteten Fälle von Eczema herpeticum nicht schwerwiegend, kein Fall war schwer und nur ein Ereignis führte zum dauerhaften Abbruch der Behandlung.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann auch Tralokinumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

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

In ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 und der Studie zur Impfantwort betrug die Inzidenz von ADA-Reaktionen im Zeitraum bis zu 16 Wochen 1,4 % bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten und 1,3 % bei Patienten unter Placebo. Neutralisierende Antikörper wurden bei 0,1 % der Patienten unter Tralokinumab und bei 0,2 % der Patienten unter Placebo beobachtet.

Über alle Studienzeiträume betrug die Inzidenz von ADA-Reaktionen bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten 4,6 %; 0,9 % hatten anhaltende ADA-Reaktionen und 1,0 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen und Rötung) traten während der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen bei Patienten, die Tralokinumab erhielten, häufiger (7,2 %) im Vergleich zu Placebo (3,0 %) auf (gepoolte Daten aus 5 Studien). Über alle Behandlungszeiträume der 5 atopische Dermatitis-Studien war die überwiegende Mehrzahl (99 %) der Reaktionen an der Injektionsstelle leicht oder mäßig und nur wenige (< 1 %) Patienten brachen die Behandlung mit Tralokinumab ab. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren von kurzer Dauer. Etwa 76 % der Ereignisse klangen innerhalb von 1 bis 5 Tagen ab.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut (Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0 Fax: +49 6103 77 1234 Website: www.pei.de) anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Tralokinumab. In klinischen Studien mit Tralokinumab wurden einzelne intravenöse Dosen von bis zu 30 mg/kg und mehrere subkutane Dosen von 600 mg alle 2 Wochen über 12 Wochen gut vertragen.

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen für höchstens 14 Tage innerhalb der Haltbarkeitsdauer bei Raumtemperatur bis 25 °C aufbewahrt werden, ohne in dieser Zeit erneut gekühlt zu werden. Nicht über 25 °C lagern. Wenn der Umkarton dauerhaft aus dem Kühlschrank entnommen werden muss, soll das Datum der Entnahme aus der Kühlung auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss Adtralza® innerhalb von 14 Tagen verbraucht oder entsorgt 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 Behältnisses

1 ml (150 mg) Lösung in einer Fertigspritze aus silikonisiertem Klarglas Typ 1 mit einer ½ Zoll langen, dünnwandigen 27-Gauge-Edelstahlkanüle, einem Elastomer-Kolbenstopfen, vergrößerter Fingerauflage und Nadelschutz.

Packungsgröße:

- 2 Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 4 (2 Packungen zu je 2) Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 12 (6 Packungen zu je 2) Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung soll klar bis opaleszent und farblos bis blassgelb sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält. Die Fertigspritze darf nicht verwendet werden, wenn sie beschädigt ist oder auf eine harte Oberfläche gefallen ist.

Nachdem die Fertigspritzen mit Adtralza[®] aus dem Kühlschrank genommen wurden, sollen sie vor der Injektion 30 Minuten lang Zimmertemperatur annehmen.

Adtralza[®] ist steril. In der Fertigspritze verbliebene, nicht verwendete Reste des Arzneimittels sind zu entsorgen.

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

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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 [2]. Die Behandlung soll von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung der atopischen Dermatitis erfahren ist [1].

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und in der europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt [2].

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

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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 Adtralza® 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 – für Adtralza® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses von Tralokinumab wurden die folgenden Maßnahmen (Tabelle 3-15) zur Risikominimierung veröffentlicht [3].

Tabelle 3-15: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Maßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung
Konjunktivitis	<u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Bekanntmachung an Ärzte und Patienten, dass Konjunktivitis eine häufig beobachtete unerwünschte Nebenwirkung darstellt und dass Patienten, die unter Behandlung mit Tralokinumab eine Konjunktivitis entwickeln, welche sich unter Standardtherapie nicht auflöst, einen Augenarzt aufsuchen sollen. Entsprechende Hinweise sind in den	<u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Keine <u>Zusätzliche Maßnahmen der Arzneimittelüberwachung:</u> Studie zur Langzeitsicherheit nach Zulassung (Post-Authorisation Safety-

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Maßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung
	<p>Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation sowie in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage zu finden.</p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine</p>	<p>Study): A phase 3 open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab clinical trials – ECZTEND.</p>
Malignitäten	<p>Es sind keine Aktivitäten zur Risikominimierung notwendig, die Standardbehandlung ist ausreichend.</p>	<p><u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Keine</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen der Arzneimittelüberwachung:</u> Studie zur Langzeitsicherheit nach Zulassung (Post-Authorisation Safety-Study): A phase 3 open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab clinical trials – ECZTEND.</p>
Anwendung von Tralokinumab in schwangeren und stillenden Frauen	<p><u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Bekanntmachung an Ärzte und Patienten, dass nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tralokinumab bei Schwangeren vorliegen – als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, eine Anwendung von Tralokinumab während der Schwangerschaft zu vermeiden.</p> <p>Bekanntmachung an Ärzte und Patienten, dass nicht bekannt ist, ob Tralokinumab in die Muttermilch übergeht oder nach Einnahme systemisch absorbiert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tralokinumab verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.</p>	<p><u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Überwachung der Ergebnisse von Schwangerschaften, die in der <i>Post-Marketing</i>-Phase berichtet werden.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen der Arzneimittelüberwachung:</u> Beobachtende Studie zur Anwendung von Tralokinumab während der Schwangerschaft (Post-Authorisation Safety-Study): Post-authorisation safety study of tralokinumab use in pregnancy: An observational study based on electronic health care data.</p>

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Maßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung
	<p>Entsprechende Hinweise sind im Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Packungsbeilage zu finden.</p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine</p>	
Langzeitsicherheit	<p><u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Bekanntmachung an Ärzte und Patienten, dass die Langzeitsicherheit von Tralokinumab in 2 Monotherapie-Studien über bis zu 52 Wochen und in einer Kombinationsstudie mit topischen Kortikosteroiden über bis zu 32 Wochen untersucht wurde. Das Sicherheitsprofil von Tralokinumab bis Woche 52 bzw. Woche 32 stimmte mit dem Sicherheitsprofil überein, das bis Woche 16 beobachtet wurde.</p> <p>Entsprechende Hinweise sind im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation zu finden.</p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine</p>	<p><u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Keine</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen der Arzneimittelüberwachung:</u> Studie zur Langzeitsicherheit nach Zulassung (Post-Authorisation Safety-Study): A phase 3 open-label, single-arm, multi-centre, long-term extension trial to evaluate the safety and efficacy of tralokinumab in subjects with atopic dermatitis who participated in previous tralokinumab clinical trials – ECZTEND.</p>

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

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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.

Nicht zutreffend – es liegen keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels vor, die nicht bereits in den vorherigen Abschnitten genannt wurden.

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

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

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.

In den genannten Abschnitten wurden die aktuelle Fachinformation von Adtralza® [1], Anhang I und IIb der Produktinformation [2] sowie der EPAR [3] als Quellen 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. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (2021): EPAR - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (Adtralza). [Zugriff: 23.06.2021]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adtralza>.
3. European Medicines Agency (2021): EPAR - Assessment report Adtralza [Zugriff: 23.06.2021]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adtralza>.

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 3-11 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 3-11 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 3-16: 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.

Die aktuelle Fachinformation von Adtralza® entspricht dem Stand vom Juni 2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

Es ergeben sich keine zwingend erforderlichen Leistungen aus der Fachinformation und der darin enthaltenen Definition des Anwendungsgebietes, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

Es wurde die Version 2021/Q2 des EBM-Katalogs mit Wirkung vom 1. April 2021 verwendet [2].

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die 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. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2021. [Zugriff: 17.05.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf.