

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abrocitinib (Cibinqo[®])

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3 A

*Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer
Dermatitis bei Jugendlichen ab einem Alter von
12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage
kommen*

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

Stand: 18.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	88
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	89
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnosekriterien der AD	15
Tabelle 3-2: Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie	24
Tabelle 3-3: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für Inzidenz und Prävalenz der AD bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren in Deutschland.....	33
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-5: Operationalisierung von unzureichender Krankheitskontrolle	36
Tabelle 3-6: Eingeschlossene Wirkstoffe für die InGef-Kassendatenanalyse	37
Tabelle 3-7: Selektionsschritte der Studienpopulation.....	38
Tabelle 3-8: Selektionsschritte der prävalenten Patientenpopulation	38
Tabelle 3-9: Selektionsschritte der inzidenten Patientenpopulation	39
Tabelle 3-10: Selektionsschritte der Patientenpopulation mit AD, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen	40
Tabelle 3-11: Ableitung der Zielpopulation für Abrocitinib für die GKV-Population.....	43
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	63
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	64
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	65
Tabelle 3-21: Laborkontrollen und Routine-Überwachung	71
Tabelle 3-22: Abrocitinib RMP – Maßnahmen zur Risikominimierung	86
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Typisches klinisches Erscheinungsbild und Lokalisation der AD in verschiedenen Altersphasen	18
Abbildung 3-2: Stufentherapie der AD	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (<i>Absolute Lymphocyte Count</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AUC _{inf}	<i>Area Under the Concentration-time Curve from Time Zero Extrapolated to Infinity</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCG	<i>Bacille-Calmette-Guérin</i>
BSA	Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>)
bzw.	Beziehungsweise
C _{max}	<i>Maximum Observed Plasma Concentration</i>
ca.	Circa
d. h.	Das heißt
CDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CFP	<i>Culture Filtrate Protein</i>
DDD	Definierte Tagesdosis
dl	Deziliter
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EAS	Erlanger Atopie Score
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESAT	<i>Early Secretory Antigenic Target</i>
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (<i>End-Stage Renal Disease</i>)
et al.	Und andere

Abkürzung	Bedeutung
etc.	<i>Et cetera</i>
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungspunkt
Hb	Hämoglobin
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
IL	Interleukin
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
LDL	<i>Low-Density-Lipoprotein</i>
LE	Lungenembolie
LLQ	Untere Quantifizierungsgrenze (<i>Lower Limit of Quantification</i>)
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>Marketing Authorization Holder</i>)
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
mmol	Millimol
MOS	<i>Medical Outcomes Study</i>
NFAT	<i>Nuclear Factor of Activated T-cells</i>

Abkürzung	Bedeutung
nm	Nanometer
NMSC	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (<i>Non-Melanoma Skin Cancer</i>)
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i>
OAT3	Organischer Anionentransporter 3
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORAI	Calciumfreisetzungsaktiviertes Calciumkanalprotein (<i>Calcium Release-Activated Calcium Channel Protein</i>)
oSCORAD	<i>Objective Scoring Atopic Dermatitis</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
P-gp	P-Glykoprotein
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
PK	Pharmakokinetik
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
s.c.	Subkutan
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signalüberträger und Transkriptionsaktivator (<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>)
TB	Tuberkulose
TCI	Topische Calcineurin-Inhibitoren
TCS	Topische Glukokortikosteroide (<i>Topical Corticosteroids</i>)
Th	T-Helferzelle
TRPA1	Kationenkanal mit transientem Rezeptorpotential, Unterfamilie A, Mitglied 1 (<i>Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily A Member 1</i>)
TSLP	Thymisches stromales Lymphopoietin
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
US	Vereinigte Staaten (<i>United States</i>)
UV	Ultraviolett
UVA	Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge A

Abkürzung	Bedeutung
UVB	Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B
VAS	Visuelle Analogskala
VTE	Venöse Thromboembolien
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die 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.

Abrocitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen (1).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Für dieses Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (2):

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

Es fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß §8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 17.11.2023 mit der Vorgangsnummer 2023-B-229 statt (2).

Der Bestimmung der zVT durch den G-BA wird gefolgt. Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Dupilumab geführt und die vom G-BA bestimmte zVT damit vollständig umgesetzt.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für die Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurde die Niederschrift zum Beratungsgespräch und die Fachinformation von Cibinqo[®] herangezogen (1, 2).

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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Cibinqo[®] 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: März 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 11.04.2024].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-229 2023.

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 (AD) (auch Neurodermitis, atopisches Ekzem oder endogenes Ekzem genannt) ist eine chronische, entzündliche Hauterkrankung, die nicht ansteckend ist. Je nach Lebensalter treten die Ekzeme an unterschiedlichen Körperstellen auf und manifestieren sich etwa bei Jugendlichen und Erwachsenen vorwiegend an den Beugefalten, an Händen und Füßen, im Hals-Nacken-Bereich, im Gesicht und auf der Kopfhaut (1, 2).

Patient:innen mit einer AD weisen einen hohen physischen und psychischen Leidensdruck aufgrund des chronischen und quälenden Juckreizes und der Schmerzen sowie sozialen Stigmatisierung aufgrund der ekzematösen Läsionen auf (1, 2). Die häufigsten Komplikationen umfassen virale oder mykotische Infektionen und bakterielle Superinfektionen (3). Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei Patient:innen mit AD deutlich beeinträchtigt. Die Symptome können Schlafstörungen verursachen und negative Auswirkungen auf Schule, Arbeit, soziale Beziehungen und psychisches Wohlbefinden bis hin zu Einschränkungen in der Lebensführung zur Folge haben (3–8). AD in der Jugend ist mit schlechten schulischen Leistungen, Schulabsentismus und einer geringeren Chance auf einen Schulabschluss verbunden (9–11). Darüber hinaus tragen die bei Jugendlichen berichteten Auswirkungen der AD wie Depressionen und Ängste zur psychischen Belastung durch die Krankheit bei (12, 13), was bereits in jungen Jahren zu einer Verschlechterung der Lebensqualität beitragen kann. Jugendliche mit AD leiden zudem sehr stark unter der Stigmatisierung durch die sichtbaren ekzematösen Hautläsionen (14), die oft mit einem geringeren Selbstwertgefühl einhergeht (15).

In den folgenden Abschnitten werden die Patientencharakteristika, einschließlich Verlauf der Erkrankung und Komorbiditäten, die klinische Symptomatik, Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Pathophysiologie, Diagnose und Schweregradeinteilung der Erkrankung, beschrieben.

Ursachen

Pathophysiologie

Die Krankheitsentstehung und Manifestation der AD ist durch eine komplexe Interaktion verschiedener Einflussfaktoren charakterisiert: Neben pathophysiologischen Veränderungen in der Haut spielen auch immunologische Vorgänge, genetische und umweltbedingte Faktoren

eine Rolle (1, 2). Generell können Pathogenese und Ätiologie bei Jugendlichen und Erwachsenen als hinreichend ähnlich angesehen werden (16).

Die Haut bildet eine Barriere zwischen ‚äußerer‘ Umwelt und dem ‚inneren‘ Körper. Eine ihrer Hauptaufgaben ist somit, den Organismus vor schädlichen Einflüssen wie Reizstoffen, Allergenen und Mikroorganismen von außen zu beschützen (17). Sie schützt außerdem vor umfangreichem Wasserverlust (18). Diese Barriere gegen das Eindringen von Reizstoffen und Allergenen befindet sich im unteren Teil der äußeren Hautschicht, der sogenannten Hornzellschicht (*Stratum corneum*) (19). Bei Patient:innen mit AD ist diese Hautbarriere gestört. Umweltallergene aus Hausstaubmilben, Tierkot und Gräserpollen können so in die Haut eindringen und in prädispositionierten Patient:innen eine atopische Entzündung hervorrufen (18).

Es ist davon auszugehen, dass verschiedene Gene auf mehreren Chromosomen für die Veranlagung zur Entwicklung einer AD verantwortlich sind (3). Hierbei spielt vor allem die Filaggrin-*Loss-of-Function*-Mutation eine Rolle, da sich bei Patient:innen mit diesen Mutationen ein erhöhter transepidermaler Wasserverlust findet. Filaggrin-Mutationen sind oft assoziiert mit AD. Eine verminderte Produktion von Filaggrin aufgrund der Filaggrin-*Loss-of-Function*-Mutation führt zu einem verringerten natürlichen Feuchtigkeitsgehalt, der vermutlich für die reduzierte Hautfeuchtigkeit bei AD verantwortlich ist. Auch ist Filaggrin für die Reifung des *Stratum corneum* und damit für dessen optimale Barrierefunktion erforderlich.

Zusätzlich zur gestörten Barrierefunktion bei Patient:innen mit AD ist die Interaktion von verschiedenen Immunzellen, Zytokinen, die auf dem Januskinase (JAK)-Signalweg beruhen, und anderen Faktoren letztlich für die Entstehung des entzündlichen Phänotyps der AD verantwortlich (20).

JAKs sind intrazelluläre Enzyme, die Signale aus Zytokin- oder Wachstumsfaktor-Rezeptor-Interaktionen an der Zellmembran weiterleiten, um zelluläre Prozesse der Hämatopoese und der Immunzellfunktion zu steuern. JAKs binden an membranständige Zytokin-Rezeptoren. Die Signalübertragung innerhalb der Zelle erfolgt über den JAK-Signalüberträger und Transkriptionsaktivator (*Signal Transducer and Activator of Transcription*, STAT)-Signalweg, wodurch schließlich weitere proinflammatorische Zytokine exprimiert werden. Zytokine, die relevant für die Pathophysiologie der AD sind, sind z. B. Interleukin (IL)-4, IL-13, IL-22, IL-31 und thymisches stromales Lymphopoietin (TSLP).

Zudem kommt es durch die Barrierestörung zu einer verstärkten Expression von TSLP, welches wahrscheinlich die Polarisierung von Typ-2-T-Helferzellen (Th) fördert (20). Es wird angenommen, dass die Signalübertragung zwischen Epithelzellen und Immunzellen über das TSLP die AD fördert. Epithelzellen kommunizieren direkt mit sensorischen Neuronen über TSLP, um den Juckreiz zu fördern. Es wurde der Calciumfreisetzung-aktivierte Calciumkanalprotein (*Calcium Release-Activated Calcium Channel Protein*, ORAI)1/ *Nuclear Factor of Activated T-Cells* (NFAT)-Calcium-Signalweg als wesentlicher Regulator der TSLP-Freisetzung aus Keratinozyten, den primären Epithelzellen der Haut, identifiziert. TSLP wirkt dann direkt auf bestimmte Kationenkanäle mit transientem Rezeptorpotential, Unterfamilie A,

Mitglied 1 (*Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily A Member 1*, TRPA1)-positive sensorische Neuronen, um Juckreiz auszulösen (21).

Ein Ungleichgewicht der T-Zell-Subpopulationen und eine daraus resultierende vermehrte Produktion von Typ-II-Zytokinen wie IL-4, IL-5 und IL-13 resultiert in einem Barrieredefekt läsionaler Haut. Eine erfolgreiche Inhibierung des IL-4- und IL-13-Signalwegs führt zur Besserung der AD sowohl auf klinischer als auch auf molekularer Ebene (22).

JAK-Inhibitoren modulieren unter anderem IL-4 und IL-13, 2 Schlüsselzytokine in der Pathogenese der AD. Daher stellen JAK-Inhibitoren, insbesondere JAK1-Inhibitoren, wie Abrocitinib, Upadacitinib und Baricitinib, einen neuen Wirkmechanismus bei der AD-Therapie dar.

Umweltfaktoren

Umweltfaktoren wie Stress, bakterielle oder virale Infektionen, Nahrungsmittelallergien, allergische Sensibilisierung durch Allergenpenetration aufgrund von Defekten der Hautbarriere sowie hygienische Faktoren, können die Symptome der AD verschlimmern (2, 23).

Hautmikrobiom

Bei der AD kommt es zu einer Veränderung der Zusammensetzung des Hautmikrobioms aufgrund von genetischen Mutationen, welche zu einem Filaggrin-Mangel führen. Durch die gestörte Hautbarriere überwächst insbesondere das fakultativ pathogene *Staphylococcus aureus* andere Bakterien, wodurch die bakterielle Vielfalt vermindert wird (23).

Genetische Faktoren

Seit Langem sind genetische Faktoren als Grundlage für die Entstehung der AD bekannt. Eine familiäre Vorbelastung der Erkrankung gilt als Risikofaktor für die Krankheitsentstehung. Fast 70 % der AD-Patient:innen haben eine atopische Erkrankung in der Familienhistorie. Die Entstehung einer AD ist mit einer Vielzahl genetischer Dispositionen assoziiert, weshalb sie eine sehr heterogene Krankheit darstellt (23, 24). In Studien zur genetischen Assoziation konnten 46 Gene identifiziert werden, die mindestens eine positive Assoziation mit der Entstehung einer AD aufwiesen. Das Gen, das für Filaggrin kodiert, zeigt hierbei die stärkste Assoziation (25).

Diagnostik

Die Diagnose der AD erfolgt klinisch auf Basis von historischen Merkmalen, Morphologie und Verteilung der Hautläsionen und den damit verbundenen klinischen Zeichen (3, 24).

Darüber hinaus sollen auch psychosomatische und ernährungsbedingte Faktoren und sonstige umweltbedingte Auslöser abgefragt werden (3). Einer der frühesten und meistanerkannten Ansätze für diagnostische Kriterien stammt aus dem Jahr 1980 von Hanifin und Rajka mit 4 Hauptkriterien und 23 Nebenkriterien (24). Aufgrund der Vielzahl der Kriterien und der vergleichsweise niedrigen diagnostischen Spezifität wurde der Kriterienkatalog von der *American Academy of Dermatology* angepasst (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Diagnosekriterien der AD

Hauptmerkmale	Wichtige Nebenmerkmale	Assoziierte Merkmale
<ul style="list-style-type: none"> Juckreiz Ekzeme (akut, subakut, chronisch) Altersabhängige Morphologie und Verteilung der Ekzeme Chronischer oder chronisch-rezidivierender Verlauf 	<ul style="list-style-type: none"> Frühe Krankheitsmanifestation Atopie Immunglobulin E Überaktivität Eigene oder familiäre Krankheitsvorgeschichte Trockene Haut 	<ul style="list-style-type: none"> Atypische Gefäßreaktionen (Gesichtsblässe, weißer Dermographismus) Vermehrte Hand- und Fußlinienseichnung, Verhornungsstörung, Veränderungen der Haut um Auge, Mund oder Ohren Perifollikuläre Akzentuierung, flächenhafte, lederartige Veränderung der Haut, prurigoartige Läsionen Andere
Quelle: modifiziert nach (24) AD: Atopische Dermatitis		

In der vorliegenden Studie JADE TEEN wurde die Diagnose gemäß dem Kriterienkatalog nach Hanifin und Rajka durchgeführt. Im Versorgungsalltag wird zur Diagnose auch die sogenannte atopische Hautdiathese mit Hilfe des Erlanger Atopie *Score* (EAS) eingesetzt (26). Der EAS besteht aus 23 Items, welche anamnestische sowie klinische Charakteristika der Atopie erfassen und mit einem Punktwert von 0 bis 3 bewerten.

Symptome

Die klinische Symptomatik der AD variiert in Abhängigkeit von Alter und Krankheitsphase. Die Symptome können sich akut, subakut und chronisch zeigen (3).

Das zentrale Erscheinungsbild der AD ist eine trockene und entzündliche Haut mit schuppigen und/ oder nässenden Ekzemen an unterschiedlichen Körperregionen. Die Leitsymptome dabei sind teils als unerträglich beschriebener Juckreiz und damit verbundene Schmerzen durch die Entstehung von Läsionen. Insgesamt 78 % der Patient:innen mit AD berichten über Juckreiz und begleitende Schmerzen (27). Insgesamt 54 % geben Juckreiz als das Symptom an, das sie am meisten belastet (28).

Über die direkten Symptome des Juckreizes hinaus hat dieser auch weiterführende Auswirkungen. Juckreiz kann tagsüber auftreten und sich in der Nacht verschlimmern, was zu Schlaflosigkeit und einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führt (2). Psychische Auswirkungen der AD (z. B. Depressionen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Angstzustände, Verhaltensstörungen, Autismus) und Schlafstörungen (z. B. Aufwachen aufgrund von Juckreiz, Einschlafstörungen) sind bei Jugendlichen mit AD die häufigsten Faktoren, die die Lebensqualität einschränken (11, 13, 29). In Schubphasen können Schlafstörungen in bis zu 86 % der Nächte auftreten (30–32). Schlafstörungen können bei Jugendlichen zu Tagesmüdigkeit und schlechten Schulleistungen führen (11). AD verursacht bei Jugendlichen einen hohen Leidensdruck, da die Erkrankung Alltags- und

Freizeitaktivitäten, soziale Interaktionen und die Bildungs- oder Berufswahl insbesondere in dieser sensiblen Lebensphase massiv einschränkt (3, 15, 33–36).

Eine mittelschwere bis schwere AD ist durch das Zusammenspiel von Faktoren wie dem Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA), der Schwere und Dauer der rezidivierenden, akuten Schübe, der Stärke des Juckreizes sowie bakteriellen oder viralen Entzündungen gekennzeichnet. Bei den Hautläsionen kommt es teilweise zu schwerer Lichenifikation. Die Patient:innen kratzen sich aufgrund des starken Juckreizes teilweise so lange, bis die Haut blutig wird.

Studien haben gezeigt, dass die Intensität des Hautschmerzes bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD hoch ist, und zwar insbesondere bei Patient:innen mit AD an den Fußsohlen, der Brust und den Handflächen. Dabei wurde von einem brennenden und stechenden Gefühl gesprochen. In einer Umfrage berichteten über 59 % der Befragten einen Hautschmerz in Verbindung mit Juckreiz (37). Das Kratzen aufgrund des Juckreizes scheint die Hauptursache für den Schmerz zu sein (38). Als verstärkende Faktoren des Schmerzes wurden Schweiß, Hitze, emotionaler Stress sowie warmes Wasser genannt (37).

Krankheitsverlauf

Verlauf der Erkrankung

Bei etwa der Hälfte der Patient:innen manifestiert sich die AD in den ersten 6 Monaten, in 60 % der Fälle im ersten Lebensjahr und in 70-85 % vor dem 5. Lebensjahr, wobei die Erkrankung bis in das Erwachsenenalter andauern kann (3, 39, 40). Der Verlauf der AD ist wechselhaft mit Krankheitsschüben unterschiedlicher Dauer und Schwere, wobei die Erkrankung häufig rezidivieren kann. Im Verlauf der Erkrankung und mit steigendem Lebensalter ändern sich die Hauterscheinungen und Lokalisationen der Läsionen (3).

Die AD ist derzeit nicht heilbar. Da eine frühe Manifestation der AD bereits im Kindesalter mit einem schwereren Verlauf einhergeht, sind eine frühzeitige Diagnose und Behandlungsbeginn für die Prognose wichtig (3).

Säuglings- und Kindesalter

Im Säuglingsalter bilden sich nässende, erythematöse Papeln und Bläschen. Es kommt zur Krustenbildung (1). Die Läsionen treten vorwiegend im Gesicht, Stammbereich und an den Streckseiten der Extremitäten auf (41, 42). Im Kindesalter werden die Läsionen trockener; es zeigen sich lichenifizierte Papeln und Pusteln, die eher eine chronische Erkrankung darstellen. Lichenifikation ist eine Folge des häufigen Kratzens (1). Klassische Bereiche des Befalls bei Kindern sind Beugeseiten (z. B. Armbeuge, Kniekehle), Faltenbereiche (z. B. Hals), Gelenk-/ Flexionsbereiche (z. B. Handgelenke) und die Kopfhaut (3).

Jugend- bzw. Erwachsenenalter

Mindestens 30 % der Kinder mit AD weisen auch im Erwachsenenalter zumindest zeitweise Ekzeme auf. Zwischen Kindesalter und Jugend-/ Erwachsenenalter wandelt sich das Erscheinungsbild der Ekzeme von eher nässenden zu trockenen, schuppenden Papeln und

Pusteln, einem Aufplatzen der Haut und der Bildung von Exkorationen (tiefe Substanzdefekte bis in das *Stratum papillare* der Haut), wodurch es mit der Zeit zur Bildung der sogenannten Lederhaut (Lichenifikation), d. h. einer flächigen lederhaften Verdickung und Vergröberung der Hautstruktur durch langanhaltende Entzündungsläsionen, kommt (43). Auch die betroffenen Bereiche ändern sich: Während im Säuglings- und Kindesalter vorwiegend Gesicht, Stammbereich und Streckseiten der Extremitäten betroffen sind, treten die Ekzeme in der Jugend wie auch im Erwachsenenalter vorwiegend in den Beugefalten der Extremitäten, an Händen und Füßen, im Hals-Nacken-Bereich, an den Augenlidern und der Kopfhaut auf (44).

Generell führt die AD bei Jugendlichen zu einem großen Leidensdruck, da die Erkrankung Aktivitäten des täglichen Lebens, soziale Interaktionen, Freizeitgestaltung und Ausbildungs- bzw. Berufswahl mitunter massiv einschränkt, besonders in dieser vulnerablen Lebensphase (3, 15, 33–36). So berichten 86 % der AD-Patient:innen, dass sie während einer Exazerbation mindestens eine Alltagsaktivität wie Schwimmen oder das Tragen von kurzer Kleidung vermeiden (36). Insbesondere Ekzeme an den Händen haben einen negativen Einfluss auf die schulische/ berufliche Situation von Jugendlichen und Erwachsenen. So beeinflussen insbesondere Handekzeme bereits im jugendlichen Alter die Ausbildungs- bzw. Berufswahl. Mit dem Auftreten von Handekzemen gehen auch Schul- bzw. Arbeitsfehltage und ein Produktivitätsverlust während der Arbeit bzw. eine schlechte schulische Leistung und eine geringere Chance auf einen Schulabschluss einher (9–11, 45, 46). Jugendliche mit AD leiden aufgrund der sichtbaren, ekzematösen Hautläsionen auch stark unter Stigmatisierung (14), die oft mit einem geringeren Selbstwertgefühl verbunden ist (15). In einer Studie an Kindern und Jugendlichen mit leichter bis schwerer AD aus den Niederlanden (N = 101, medianes Alter: 11,0 Jahre [7,5; 14,0]) wurde deutlich, dass ein zunehmender Schweregrad der AD mit einer Verschlechterung der Lebensqualität bei Jugendlichen verbunden ist, was weitere negative Auswirkungen auf die Jugendlichen haben kann. So war Schulabsentismus bei Jugendlichen mit schwerer AD am höchsten, gefolgt von Jugendlichen mit mittelschwerer und leichter AD (mediane Fehltag pro Jahr [Spannweite]: 9,0 [3,0; 20,0], 4,0 [1,0; 8,8], 1,0 [0,0; 3,0], jeweils $p \leq 0,001$) (9).

Aufgrund des Juckreizes, der sich in der Nacht verschlimmern kann, kommt es zu Schlafstörungen und einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (2). So treten Schlafstörungen bei ca. 33-87 % der Erwachsenen mit AD auf (47, 48). Bei Kindern mit AD treten Schlafstörungen aufgrund der Erkrankung in ca. 60 % der Fälle auf. In Schubphasen können Schlafstörungen in bis zu 86 % der Nächte auftreten (30–32). Schlafmangel durch nächtlich auftretenden Juckreiz bei AD kann eine erhöhte Anfälligkeit für Unfälle und Gesundheitsprobleme, einschließlich metabolischer, endokriner und immunologischer Störungen, wie Typ-2-Diabetes oder Bluthochdruck, verursachen (49–53).



Abbildung 3-1: Typisches klinisches Erscheinungsbild und Lokalisation der AD in verschiedenen Altersphasen

Quelle: (44)

A: AD bei Säuglingen; B: AD ab einem Alter von 1-2 Jahren; C: AD bei Jugendlichen und Erwachsenen

AD: Atopische Dermatitis

Atopische und andere Komorbiditäten

Atopische Triade

Die AD steht mit der allergischen Rhinitis und Asthma in einem pathologischen Zusammenhang, wobei die AD die Hauptmanifestation einer systemischen Erkrankung darstellt (54–56). Studien haben gezeigt, dass die AD oft der erste Schritt in der Entstehung einer atopischen Triade ist. Bezeichnet wird dies auch als atopischer Krankheitsverlauf, von dem angenommen wird, dass er mit der AD im Säuglingsalter beginnt und sich dann zu allergischen Erkrankungen wie allergischer Rhinitis und/oder Asthma im Kindesalter entwickelt (54). Über 80 % der Kinder mit AD entwickeln später auch eine allergische Rhinitis und/oder Asthma (7). Die Entstehung der atopischen Triade ist oft assoziiert mit einer *Loss-of-*

Function-Mutation des Filaggrin-Gens, wobei das Vorliegen der Mutation keine zwingende Voraussetzung dafür ist (44, 57).

Andere Komorbiditäten

Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD haben auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung psychischer Erkrankungen, einschließlich Angstzuständen, Depression, ADHS, Autismus und Verhaltensstörungen (3, 44, 58). Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 35 Studien ergab, dass psychische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit AD signifikant häufiger auftreten als bei Kindern und Jugendlichen ohne AD (*Odds Ratio* (OR) = 1,65, $p < 0,001$). So war bei Kindern und Jugendlichen mit AD das Risiko für Depression um 40 %, für ADHS um 56 %, für Schlafstörungen um das Doppelte, für Angstzustände um 40 %, für Verhaltensstörungen um knapp 50 % und für Autismus um das mehr als 2,5-fache höher als bei Kindern und Jugendlichen ohne AD (29).

Diese Ergebnisse wurden auch in einer longitudinalen, prospektiven *United States* (US)-amerikanischen Studie des *National Health Interview Survey* von 1997 bis 2018 bestätigt, in der Daten von mehr als 200.000 Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 17 Jahren analysiert wurden. Hierbei traten psychische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit AD signifikant häufiger auf als bei Kindern und Jugendlichen ohne AD: Depression/ Traurigkeit (17,2 % vs. 12,6 %), ADHS (10,0 % vs. 7,1 %), Verhaltensstörungen (29,9 % vs. 23,5 %) und Autismus (1,9 % vs. 0,9 %) (59).

Erwachsene Patient:innen mit AD hatten insgesamt ein höheres Risiko für Angstzustände und ein höheres Risiko für Depression im Vergleich zu Patient:innen ohne AD (60, 61), wobei das Risiko jeweils mit dem Schweregrad der AD zunahm (62). Bei ADHS lag das OR für Erwachsene mit AD 1,61-fach höher als für Erwachsene ohne AD (28).

Darüber hinaus sind auch andere chronische Komorbiditäten mit einer mittelschweren bis schweren AD assoziiert. So treten Bluthochdruck bei ca. 35 % der Erwachsenen mit AD gegenüber 29 % bei Erwachsenen ohne AD, Diabetes bei ca. 17 % vs. 9 % und kardiovaskuläre Erkrankungen bei 12 % vs. 4,5 % auf (28).

Klassifikationsschemata und Einteilung nach Stadien

Schweregradeinteilung

Grundsätzlich lässt sich zwischen einer leichten, mittelschweren und schweren Form der AD unterscheiden. Anhand von sogenannten objektiven Haut-Score werden Ausdehnung und Schweregrad der Läsionen dokumentiert. Dabei entspricht eine größere Punktzahl bei allen Haut-Scores einer stärker ausgeprägten Form der AD (3).

Validierte objektive Haut-Scores zur Schweregradeinteilung der AD im Rahmen der Kriterien für eine Systemtherapie sind der *Eczema Area and Severity Index* (EASI), *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Objective Scoring Atopic Dermatitis* (oSCORAD) und die betroffene BSA.

Die Haut-Scores werden in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben, daher erfolgt an dieser Stelle lediglich eine kurze Zusammenfassung.

Der EASI ist ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades der AD durch den Arzt. Bewertet werden die Symptome Erythem, Ödem/ Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (stark) - jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine. Der EASI-Score kann Werte zwischen 0 (keine Anzeichen von AD) und 72 annehmen.

Der SCORAD ist ein etabliertes Instrument zur Bestimmung des Schweregrades der Erkrankung. Aus den 3 Komponenten flächenhaftes Ausmaß der Hautveränderung, Intensität der Hautveränderung und Schlaflosigkeit und Juckreiz auf einer Schmerzskala (Visuelle Analogskala, VAS) von 0 bis 10 wird ein Gesamtscore mit Werten zwischen 0 und 103 berechnet (63). Daneben gibt es den modifizierten oSCORAD, welcher sich lediglich aus den beiden objektiven Kriterien Ausmaß und Intensität der Hautveränderung zusammensetzt, ohne die subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit zu betrachten.

Die BSA wird mithilfe der Du Bois Formel berechnet (64). Bei einer betroffenen BSA von > 10 %, die auf eine topische Behandlung nicht adäquat anspricht, ist eine Systemtherapie entsprechend der Checkliste Systemtherapie indiziert.

Subjektive Symptome zur allgemeinen Lebensqualität können anhand des *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) für Kinder im Alter von 4-16 Jahren bzw. des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) für Erwachsene erfasst werden. Pruritus kann anhand der VAS oder anhand der *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (NRS) und Schlafstörungen z. B. anhand der *Medical Outcomes Study* (MOS) *Sleep Scale* erhoben werden.

Beim CDLQI/DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patient:innen mit dermatologischen Erkrankungen. Die Items betreffen 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung. Der CDLQI/DLQI-Gesamtscore nimmt Werte zwischen 0 und 30 Punkten an. (65, 66).

Die *Peak Pruritus* NRS erfasst den Juckreiz, wobei ein Wert von 0 keinem Juckreiz und ein Wert von 10 dem schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entspricht. Eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte gilt als relevante Verbesserung (67).

Der *European Quality of Live Group 5 Dimensions* Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) erfasst den für die AD relevanten Gesundheitszustand, wobei 0 den denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und 100 den denkbar besten Gesundheitszustand widerspiegelt (68). Eine Veränderung um ≥ 15 % der Skalenspannweite der EQ-5D VAS entspricht einer Veränderung um ≥ 15 Punkte und gilt somit als relevante Verbesserung (69).

Anhand des *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) wird die Häufigkeit des Auftretens 7 verschiedener Symptome innerhalb der vorangegangenen Woche erfasst (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/

raue Haut). Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 28 annehmen. Ein hoher Wert entspricht einer schweren Symptomatik.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die verschiedenen Leitlinien unterschiedliche Schwellenwerte heranziehen. Zur Bestimmung der Krankheitsschwere und Lebensqualität werden die oben aufgeführten Messinstrumente empfohlen (3).

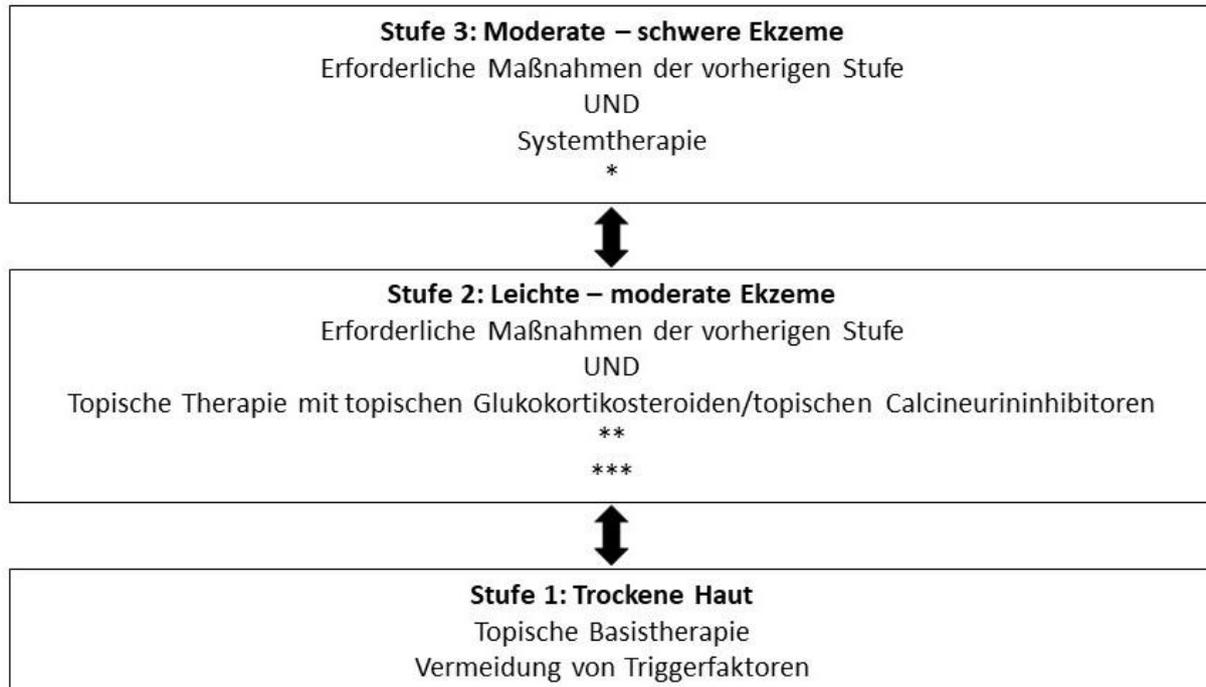
Therapie

Die AD ist eine chronisch-rezidivierende Erkrankung, die durch sich abwechselnde Phasen von akuten Krankheitsschüben und Phasen der Verbesserung der Symptomatik gekennzeichnet ist. Da eine Heilung der AD mit den vorhandenen Therapieoptionen aktuell nicht möglich ist, bestehen die Therapieziele vorrangig in einer Linderung der Symptomatik und einer Verbesserung der Lebensqualität.

In der deutschen S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V. sind Empfehlungen zum Behandlungsschema der AD enthalten (3).

Die deutsche Leitlinie sieht bei der Therapie ein Stufenschema vor, das die Schwere der Symptome in 3 Stufen einteilt (siehe Abbildung 3-2). Bei der individuellen Therapieentscheidung sind neben dem allgemeinen Schweregrad der Symptome auch mögliche Provokationsfaktoren (z. B. Nahrungsmittel, Textilien, Ultraviolett (UV)-Licht), Komorbiditäten, Lokalisation, individueller Leidensdruck, Lebensalter und die aktuelle Phase im Krankheitsverlauf zu berücksichtigen. Die Therapiemaßnahmen der nächsthöheren Stufe sind dabei zusätzlich zu den Maßnahmen der niedrigeren Stufe anzuwenden (3).

Im Folgenden wird insbesondere auf die für das Anwendungsgebiet von Abrocitinib relevante Therapie der Stufe 3 eingegangen. Therapien, welche von der Leitlinie nicht empfohlen werden, werden nicht dargestellt.



*Eine UV-Therapie kann ab Stufe 3, insbesondere im Erwachsenenalter, indiziert sein.

Cave: keine Kombination von UV-Therapie mit Ciclosporin oder topischen Calcineurininhibitoren

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

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

Abbildung 3-2: Stufentherapie der AD

Quelle: modifiziert nach (3)

AD: Atopische Dermatitis; UV: Ultraviolett; z. B.: Zum Beispiel

Bei trockener Haut (Stufe 1) wird eine topische Basistherapie in Form von Cremes und Salben zur Reduktion der trockenen Haut angewendet. Darüber hinaus sollen Triggerfaktoren vermieden werden. Bei Patient:innen mit leichten bzw. moderaten Ekzemen (Stufe 2) werden zusätzlich zur Basistherapie TCS (niedrig potente TCS der Klassen I und II bzw. höher potente TCS der Klassen III und IV) angewendet. Bei einer Unverträglichkeit oder Nichtwirksamkeit der TCS und an besonderen Lokalisationen wie dem Gesicht, intertriginösen Hautarealen oder dem Genitalbereich wird alternativ der Einsatz von TCI empfohlen. Sowohl die Therapie mit TCS wie auch mit TCI sollte zeitlich begrenzt oder als Intervalltherapie erfolgen. Als ergänzende, nicht-medikamentöse Therapie kann unterstützend eine Therapie mit UV-Licht (Schmalband-Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B (UVB)-Therapie (311 nm), Breitband-UVB-Therapie sowie Breitband- Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B (UVA)-Therapie) eingesetzt werden. Bei chronischen Läsionen, einem Nicht-Ansprechen auf TCS oder TCI oder beim Vorliegen einer Superinfektion kann zusätzlich die Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen erwogen werden (3).

Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie

Die Therapie von Patient:innen mit moderaten bis schweren Ekzemen (Stufe 3) umfasst erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen in Kombination mit systemischen Therapien. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Einsatz von systemischen Therapien mit anderen erforderlichen Maßnahmen niedrigerer Stufen bei Patient:innen mit einem Krankheitsbild der Stufe 3 direkt erfolgen kann und nicht der stufenweise nacheinander eskalierenden Vortherapie bedarf (3). In der AWMF-Leitlinie zur atopischen Dermatitis wurden die klinischen Eignungskriterien einer Systemtherapie bei Jugendlichen präzisiert (siehe Tabelle 3-2) (3, 70).

Die allgemeinen Voraussetzungen für den Einsatz einer Systemtherapie bei Jugendlichen sind demnach ein Alter von ≥ 12 Jahren und eine klinisch gesicherte Diagnose der AD. Darüber hinaus müssen folgende klinische Eignungskriterien für eine systemische Therapie hinsichtlich der 3 Kategorien relevanter objektiver Schweregrad, relevante subjektive Belastung und fehlendes Therapieansprechen erfüllt sein (3, 70).

Bei der Feststellung des objektiven Schweregrads der Erkrankung muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- globaler Schweregrad (*Physician Global Assessment, PGA*) von ≥ 3 auf einer 5-Punkte-Skala, *oder*
- *Eczema Area and Severity Index (EASI)* > 15 , *oder*
- *SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)* > 40 / *Objective Scoring Atopic Dermatitis (oSCORAD)* > 20 , *oder*
- Therapierefraktär befallene Körperoberfläche (*BSA, body surface area*) $> 10\%$, *oder*
- Therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven/ sichtbaren Arealen, *oder*
- Hohe Frequenz von Schüben (> 10 Schübe pro Jahr) unter derzeitiger Therapie

Die subjektive Belastung der Jugendlichen kann durch Messinstrumente der Lebensqualität oder des Juckreizes erfasst werden. Es muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- *Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)* / *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* > 10 , *oder*
- Pruritus > 6 (*Visual Analogue Scale, VAS* oder *Numeric Rating Scale [NRS]* von 0-10), *oder*
- Relevante Störung des Nachtschlafs wegen Pruritus/ Ekzem,

Für das Vorliegen eines fehlenden Therapieansprechens muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Kein hinreichendes Ansprechen auf leitliniengerechte Lokalthherapie *oder*
- Keine Aussicht auf Erfolg mit ausschließlich lokalen Maßnahmen *oder*

- Jugendliche/r hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten (Kontraindikation/ kein Ansprechen/ Wirkverlust/ Nebenwirkung)

Tabelle 3-2: Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie

Relevanter objektiver Schweregrad	Liegt vor, wenn mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt ist: <ul style="list-style-type: none"> • Physician Global Assessment (PGA) ≥ 3 auf einer 5-teiligen Skala oder • EASI > 15 oder • SCORAD > 40/ oSCORAD > 20 oder • Therapierefraktär betroffene Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>, BSA) $> 10\%$ oder • Therapierefraktäre Ekzeme in sensitiven/ sichtbaren Bereichen oder • Hohe Frequenz von Schüben (> 10/Jahr) unter derzeitiger Therapie
Relevante subjektive Belastung	Liegt vor, wenn mindestens eines der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • CDLQI/DLQI > 10 oder • Pruritus > 6 (auf VAS oder NRS von 0-10) oder • Relevante Störung des Nachtschlafs wegen Pruritus/ Ekzem
Fehlendes Therapieansprechen	Andere Maßnahmen als Systemtherapie sind nicht ausreichend, da mindestens eines der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • Kein hinreichendes Ansprechen der leitliniengerechten Lokalthherapie oder • Keine Aussicht auf Erfolg mit ausschließlich lokalen Maßnahmen oder • Jugendliche/r hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten <ul style="list-style-type: none"> - Kontraindikation/ kein Ansprechen/ Wirkverlust/ Nebenwirkung
Quelle: (70) BSA: Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>); CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> ; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; oSCORAD: <i>Objective Scoring Atopic Dermatitis</i> ; PGA: <i>Physician Global Assessment</i> ; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; VAS: Visuelle Analogskala	

Für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer AD, für die eine rein topische Therapie nicht mehr ausreichend ist, steht bisher nur eine begrenzte Auswahl an systemischen Therapien zur Verfügung. Bei der Behandlung der Jugendlichen muss unterschieden werden zwischen der kurzfristigen Therapie während akuter Schubphasen und der dauerhaften/ kontinuierlichen Systemtherapie. Für die akute bzw. Intervalltherapie sind systemische Kortikosteroide und Ciclosporin (für Patient:innen ab 16 Jahren) verfügbar, welche jedoch nur zur kurz- und mittelfristigen Therapie zugelassen sind (3). Als dauerhafte/ kontinuierliche systemische Therapien der mittelschweren bis schweren AD sind bislang die Präparate Dupilumab (für Patient:innen ab 12 Jahren; bei schwerer AD auch für Patient:innen ab 6 Monaten), Baricitinib (für Patient:innen ab 2 Jahren), Upadacitinib (für Jugendliche ab 12 Jahren), Tralokinumab (für Jugendliche ab 12 Jahren) und Lebrikizumab (für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen (3, 71–73). Die Empfehlungsstärke für die Behandlung mit den JAK1-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib sowie mit den Th2-Blockern Dupilumab und Tralokinumab ist in der deutschen und Europäischen Leitlinie identisch. Die Entscheidung, welcher Wirkstoff im Einzelfall am besten geeignet ist, soll patientenindividuell und unter Beteiligung der Patient:innen getroffen werden (3).

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.

Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer AD weisen eine hohe Krankheitslast und Einschränkung ihrer Lebensqualität auf. Auch wenn in den letzten Jahren neue systemische Optionen für die kontinuierliche/ dauerhafte Therapie zugelassen wurden, besteht nach wie vor ein Bedarf an langfristig gut wirksamen und sicheren Therapien, welche dauerhaft bei Jugendlichen mit anhaltenden, schweren Ekzemen gegeben werden können und die eine hohe Therapietreue aufgrund ihrer Wirksamkeit, Sicherheit und einfachen Handhabbarkeit aufweisen.

Neben den ausschließlich für den kurz- bzw. mittelfristigen Einsatz in akuten Schubphasen empfohlenen systemischen Kortikosteroiden und Ciclosporin sind in den letzten Jahren einige wenige kontinuierlich/ dauerhaft anwendbare systemische Therapien zur Langzeittherapie, auch für Jugendliche, zugelassen worden.

Mit Abrocitinib steht nun ein weiterer für die AD zugelassener JAK1-Inhibitor zur Verfügung, der sich aufgrund seiner Wirkweise durch einen schnellen Wirkeintritt, eine rasche und anhaltende Linderung des Juckreizes als Leitsymptom der AD, eine Verringerung der Anzahl an Exazerbationen und Verbesserung der Lebensqualität hinsichtlich Depression, Angst und Schlafstörungen bei insgesamt vorhersehbarem und beherrschbarem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auszeichnet. Darüber hinaus lässt sich Abrocitinib aufgrund seiner oralen Darreichungsform als Tablette einfach einnehmen.

Krankheitslast in Deutschland

Die AD verursacht mit die größte Krankheitslast unter den Hautkrankheiten weltweit (74). Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD berichten neben dem Hauptsymptom des starken Juckreizes auch über Symptome wie Angst oder Depression sowie Herzerkrankungen und deutliche Einschränkungen der Lebensqualität (28). In einer Beobachtungsstudie von Silverberg et al. zur Krankheitslast von chronischen Erkrankungen wiesen AD-Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung, bei denen der Krankheitsbeginn vor dem 2. Lebensjahr lag, die zweithöchste Veränderung an qualitätsbereinigten Lebensjahren unter den erfassten chronischen Erkrankungen auf (28). Insbesondere bei Jugendlichen ist der Leidensdruck aufgrund der AD sehr hoch, da Symptome wie Juckreiz zu Schlafstörungen führen können und negative Auswirkungen auf psychisches Wohlbefinden, Schulleistungen, soziale Interaktionen, Freizeitgestaltung und Ausbildungs- bzw. Berufswahl haben können (3, 5–11, 66).

Symptome wie Läsionen können durch Stress oder Kratzen aufgrund von psychischem Stress ausgelöst werden, was die Dauer und Schwere der AD-Läsionen verstärkt (75). Der psychologische Einfluss der Erkrankung kann auch die Therapieadhärenz der Patient:innen reduzieren (75). Die Verbesserung der AD-Läsionen und damit der Behandlungserfolg werden davon beeinflusst, ob sich die Patient:innen an ihre verordnete Therapie halten oder nicht (76). Die Therapietreue hängt auch von der Einstellung der Patient:innen ab, z. B. von der Angst vor unerwünschten Nebenwirkungen (insbesondere der Angst vor Nebenwirkungen der systemischen Kortikosteroide), mangelndem Glauben an die Wirksamkeit der Behandlung, aber auch Vergesslichkeit (77). In Bezug auf die Therapie selbst kann die Therapietreue der Patient:innen aufgrund der Darreichungsform, der Häufigkeit der Anwendung oder Verabreichung, der Komplexität der Verabreichung oder einer langen Therapiedauer angesichts der chronischen Natur der Erkrankung reduziert sein (77).

Therapeutischer Bedarf

Im Folgenden wird auf die aktuellen Therapieoptionen und den sich daraus ergebenden therapeutischen Bedarf näher eingegangen.

Systemischen Kortikosteroiden wird aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkungen und der Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag eine deutliche Wirksamkeit bei der Kurzzeittherapie zur Unterbrechung von akuten Schüben bestätigt, obwohl nach dem Absetzen ein hohes Risiko für einen erneuten, akuten Schub besteht. Aufgrund des ungünstigen Wirksamkeits-Risiko-Verhältnisses spricht die S3-Leitlinie keine Empfehlung für eine Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aus (3).

Der Einsatz von Ciclosporin kann laut S3-Leitlinie zur kurz- bis mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren AD erfolgen, wobei das Verhältnis von zu erwartendem Nutzen gegenüber den Risiken individuell zu prüfen ist. Die Anwendung als Langzeittherapie wird aufgrund der Vielzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen nicht empfohlen (3). Die Studienlage zur Anwendung von Ciclosporin bei Kindern und Jugendlichen ist begrenzt und weist methodische Limitationen auf. Die Anwendung von Ciclosporin erfolgt bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren im *Off-Label-Use*, so dass in Anbetracht der begrenzten therapeutischen Breite vorrangig zugelassene Systemtherapeutika mit größerer therapeutischer Breite verwendet werden sollen (Dupilumab, Tralokinumab, Upadacitinib). Eine Therapie mit den JAK1-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib sowie mit den Th2-Blockern Dupilumab und Tralokinumab hat laut der deutschen und Europäischen Leitlinie eine identische Empfehlungsstärke (3).

Dupilumab wird bei Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren mit gewichtsadaptierter Dosierung (unter 60 kg: 200 mg, Initialdosis: 400 mg; über 60 kg: 300 mg, Initialdosis: 600 mg) als subkutane Injektion alle 2 Wochen verabreicht (3). Klinische Studien haben gezeigt, dass nach 16 bzw. 52 Wochen ein Teil der Patient:innen unter Dupilumab kein klinisch relevantes Ansprechen erreicht hatten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Dupilumab gehören Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, Arthralgie, oraler Herpes und Eosinophilie (78).

Baricitinib ist seit September 2023 für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugelassen und wird oral als Tablette eingenommen. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen von Baricitinib sind ein erhöhter *Low-Density-Lipoprotein* (LDL) Cholesterinspiegel, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Herpes simplex und Harnwegsinfektionen (73).

Tralokinumab ist seit 2022 für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugelassen und wird als subkutane Injektion 1-mal alle 2 Wochen gegeben (3). Die Studienergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Tralokinumab bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer AD wirksam und gut verträglich ist (79). Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Tralokinumab zählen Infektionen der oberen Atemwege, Konjunktivitis sowie allergische Konjunktivitis (80).

Upadacitinib ist seit 2021 ebenfalls für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugelassen und wird oral als Tablette eingenommen. Unter Upadacitinib sind Laborkontrollen hinsichtlich Lipidparameter, Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl, Hämoglobin (Hb) und Lebertransaminasen durchzuführen. Die Anwendung von Upadacitinib geht mit einem erhöhten Risiko für Infektionen, wie z. B. Infektionen der oberen Atemwege, einher (3, 81).

Darüber hinaus ist Lebrikizumab seit November 2023 für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit mittelschwerer bis schwerer AD zugelassen und wird als subkutane Injektion 1-mal alle 2 Wochen gegeben (72). Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Lebrikizumab zählen Konjunktivitis sowie allergische Konjunktivitis (82).

Neben den aufgeführten zugelassenen systemischen Therapien kommt es gemäß S3-Leitlinie auch zum *Off-Label*-Einsatz von Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat (alle 3 bei Erwachsenen und Kindern) oder Alitretinoin (nur bei Erwachsenen und bei Vorliegen eines atopischen Handekzems) (3).

Es besteht demnach weiterhin der Bedarf an gut wirksamen und sicheren, dauerhaft anwendbaren, systemischen Therapien zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD, welche für Jugendliche durch orale Applikation einfach anzuwenden sind. Insbesondere besteht für Jugendliche der Bedarf an Therapien mit schnellem Wirkeintritt, die Juckreiz als Leitsymptom der AD anhaltend lindern und die Lebensqualität verbessern. Abrocitinib trägt zu einer größeren Therapievelfalt bei, was von Vorteil ist, da nicht jedes Arzneimittel bei allen Patient:innen gleichermaßen gut wirkt. Dies gilt auch in Hinblick auf Kontraindikationen und parallele Einnahme von anderen Arzneimitteln.

Vorteile der Behandlung durch Abrocitinib zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Abrocitinib ist eine neu zugelassene, orale Behandlungsoption zur dauerhaften/ kontinuierlichen systemischen Therapie bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Abrocitinib weist folgende Vorteile auf:

- 2. JAK1-Inhibitor: Abrocitinib ist der 2. zugelassene, spezifische JAK1-Inhibitor. JAK1-Inhibitoren modulieren bestimmte Schlüsselzytokine in der Pathogenese der AD, welche an der Entstehung von Juckreiz – einem Leitsymptom der AD –, Entzündungen und einer gestörten Hautbarriere beteiligt sind (83, 84). Klinische Studien bestätigen die Wirksamkeit des JAK1-Inhibitors hinsichtlich einer raschen und anhaltenden Linderung des Juckreizes bereits nach der 1. Dosis, einer Verbesserung des Ausmaßes und der Schwere von Läsionen, einer Verbesserung des Hautbildes und einer Verringerung der geschädigten BSA (85–88).
- Patientenpräferenz für orale Administration: Studien zur Patientenpräferenz haben gezeigt, dass eine einfache Anwendbarkeit eines der wichtigsten Kriterien der Patient:innen bei der Therapieentscheidung ist. Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen, darunter auch Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD, bevorzugen eine tägliche orale Einnahme gegenüber einer 2-wöchigen subkutanen Injektion (89, 90). Abrocitinib ist eine dauerhafte/ kontinuierliche systemische Therapie, welche oral verabreicht wird und erfüllt damit den Wunsch von Patient:innen nach einer einfachen Anwendbarkeit der Therapie.

Für Abrocitinib liegen Ergebnisse aus einem umfangreichen klinischen Studienprogramm zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Mit der Studie JADE DARE mit erwachsenen Patient:innen mit AD liegt eine direkt vergleichende Studie zu dauerhaften/ kontinuierlichen systemischen Therapien in Form von Abrocitinib gegenüber Dupilumab vor, in der Abrocitinib eine gute Wirksamkeit und ein mit Dupilumab vergleichbares Sicherheitsprofil zeigte. Unter Abrocitinib konnte eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht werden. Dieser besteht vor allem in einer Reduzierung des Schweregrades der AD und der damit einhergehenden spürbaren Linderung der Erkrankung im Sinne der patientenberichteten Symptomatik. Abrocitinib zeigte darüber hinaus ein mit Dupilumab vergleichbares Sicherheitsprofil hinsichtlich schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Zudem zeigten sich innerhalb der Studie JADE TEEN konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg. Insbesondere zeigte der Vergleich der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN zu Woche 12 gleichgerichtete und ähnlich starke Effekte in Endpunkten zu Morbidität sowie ein hinreichend ähnliches Sicherheitsprofil bei einer allgemein guten Verträglichkeit.

Mit Abrocitinib liegt somit nun eine Therapieoption für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systematische Therapie in Betracht kommen, vor, welche sich durch einen schnellen Wirkeintritt (Juckreizlinderung am 2. Tag),

einer hohen Ansprechrate, der Verminderung des Juckreizes sowie einer Reduzierung des Schweregrades der AD bei gleichzeitig vorhersehbarem und beherrschbarem Sicherheitsprofil und der einfachen oralen Administration auszeichnet. In einer Beobachtungsstudie wurden die Behandlungspräferenzen (Art der Verabreichung) bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD (n = 320) untersucht. Die tägliche orale Darreichungsform wurde von Patient:innen gegenüber einer 2-wöchentlichen subkutanen Injektion bevorzugt (89, 90). Abrocitinib entspricht mit der oralen Verabreichung dem Wunsch der Jugendlichen nach einer einfachen Anwendung der Therapie, kann somit die Therapietreue verbessern und zu einer Verbesserung der Krankheitskontrolle bei Jugendlichen beitragen.

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.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der AD in Deutschland wurde eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben und mit Literaturquellen abgeglichen (91).

Bei der Analyse handelt es sich um eine deskriptive, nicht-interventionelle, retrospektive Kohortenstudie basierend auf deutschen Krankenkassendaten zwischen 01.10.2019 und 31.12.2022.

Für die Analysen wurden Versicherte eingeschlossen, die durchgängig (i) während des Vor-Index-Zeitraum (01.10.2019 bis 30.09.2021), (ii) während des Index-Zeitraum (01.10.2021 bis 30.09.2022) und (iii) durchgängig während des Beobachtungszeitraums (01.10.2021 bis 31.12.2022) versichert oder gestorben waren, und (iv) wenn die Patient:innen eine stationäre AD-Diagnose oder eine ambulante AD-Diagnose bei einem Facharzt (L20.8 oder L20.9) während des Index-Zeitraums aufwiesen. Darüber hinaus mussten die Patient:innen im Index-Zeitraum mindestens 2 Jahre alt sein.

Ausschlusskriterien waren fehlende Informationen über Alter oder Geschlecht.

Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz der GKV-Routinedatenanalyse

In der GKV-Routinedatenanalyse lag die 12-Monatsprävalenz für die Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren bei 3,5 %. Hieraus ergeben sich durch Hochrechnung mit Hilfe der Daten des Statistischen Bundesamtes zur Größe der Gesamtbevölkerung 163.917 Jugendliche mit AD im Jahr 2022.

Die Inzidenz für die Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren lag bei 0,4 % für den Zeitraum Q4 2021 bis Q3 2022. Hieraus ergeben sich durch Hochrechnung mit Hilfe der Daten des Statistischen Bundesamtes zur Größe der Gesamtbevölkerung 15.453 neu erkrankte Jugendliche mit AD im Jahr 2022.

Die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) wird häufig für epidemiologische Analysen in Verfahren der frühen Nutzenbewertung genutzt und regelmäßig von G-BA und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) akzeptiert.

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz auf Basis weiterer Quellen

Zur Überprüfung der externen Validität der GKV-Routinedatenanalyse werden zusätzlich Prävalenz und Inzidenz-Daten aus 2 weiteren relevanten Quellen berichtet. Diese werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

In der Nutzenbewertung von Dupilumab hat der Hersteller zur Ermittlung der Prävalenz der AD bei Jugendlichen, Krankenkassen-Routinedaten von 36.931 jugendlichen Versicherten im Alter von 12-17 Jahren im Zeitraum von 2012 bis 2015 analysiert. Einschlusskriterien für die Patient:innen waren mindestens 2 ambulante L20-Diagnosen nach ICD-10-Kodierung in 2 Quartalen oder eine stationäre L20-Diagnose als Haupt-, Neben- oder Fachabteilungsdiagnose. Es erfolgte eine Standardisierung nach Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppe. Der Hersteller ermittelte eine standardisierte Prävalenz von 3,85 % bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren auf Grundlage von Daten des Statistischen Bundesamtes (92). In der Nutzenbewertung von Dupilumab hat der Hersteller auch eine Analyse zur Ermittlung der Inzidenz der AD bei Jugendlichen, die im 8. Jahr nach 7 diagnosefreien Jahren eine stationäre oder 2 ambulante L20-Diagnosen nach ICD-10-Code erhalten haben, durchgeführt. Die Inzidenz betrug 0,409 % (95 %-KI: 0,369; 0,449) (92).

Die 2. Folgerhebung der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS Welle 2) wurde vom Robert Koch-Institut von September 2014 bis August 2017 durchgeführt. Es wurden Daten zur Lebenszeit- und 1-Jahres-Prävalenz allergischer Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen in Deutschland erhoben. Insgesamt wurden Daten von 14.722 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ausgewertet, die von AD betroffen waren. Die 1-Jahres-Prävalenz betrug 5,5 % in der Altersgruppe der Jugendlichen zwischen 11 und 13 Jahren und 5,1 % in der Altersgruppe der 14- bis 17-Jährigen (93).

Zusammenfassend liegen die Ergebnisse zur Prävalenz der AD bei Jugendlichen in Deutschland zwischen 3,5 % und 5,5 %. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die verschiedenen Berechnungen aufgrund ihrer Methodik (Erhebungsmethode, Diagnosekriterien, Angabe von Punkt- oder 1-Jahres-Prävalenz, Definition von Altersklassen, Zeitraum und Zeitpunkt der Durchführung) voneinander abweichen. Daher können die Ergebnisse nicht direkt miteinander verglichen werden.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Altersgruppe der 12- bis 17-Jährigen sind weibliche Jugendliche insgesamt häufiger von AD betroffen als männliche Jugendliche. Die Prävalenz der AD beträgt im Jahr 2022 bei weiblichen Jugendlichen 3,7 % und bei männlichen Jugendlichen 3,3 %.

Altersspezifische Unterschiede sind in der Altersgruppe der 12- bis 17-Jährigen nicht festzustellen (Abbildung 3-1).

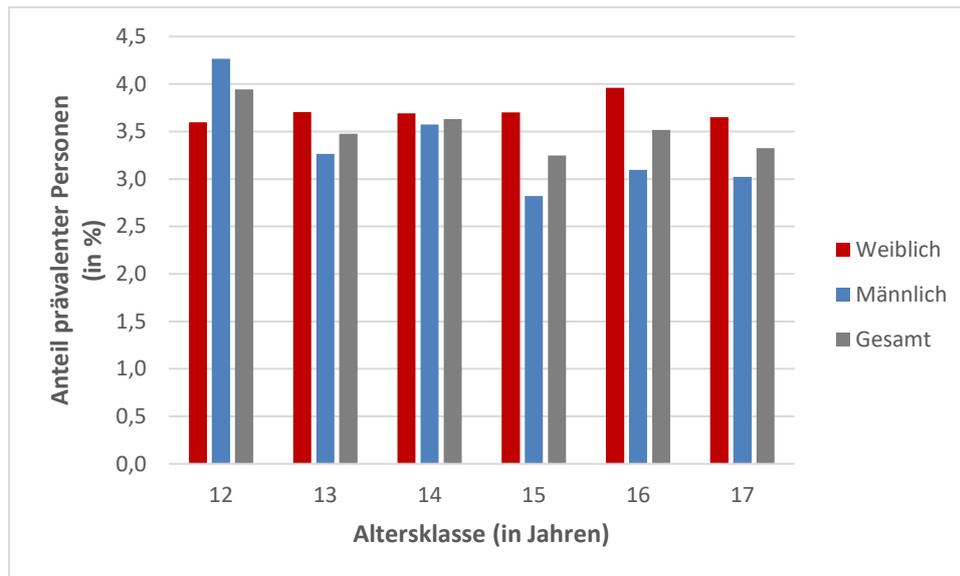


Abbildung 3-1: Prävalenz der AD nach Geschlecht und Altersklasse in Prozent

Quelle: (91)

AD: Atopische Dermatitis

In der Altersgruppe der 12- bis 17-Jährigen erkrankten weibliche Jugendliche insgesamt häufiger neu an AD als männliche Jugendliche. Die Inzidenz der AD beträgt im Jahr 2022 bei weiblichen Jugendlichen 0,5 % und bei männlichen Jugendlichen 0,3 %.

Altersspezifische Unterschiede sind in der Altersgruppe der 12- bis 17-Jährigen nicht festzustellen (Abbildung 3-2).

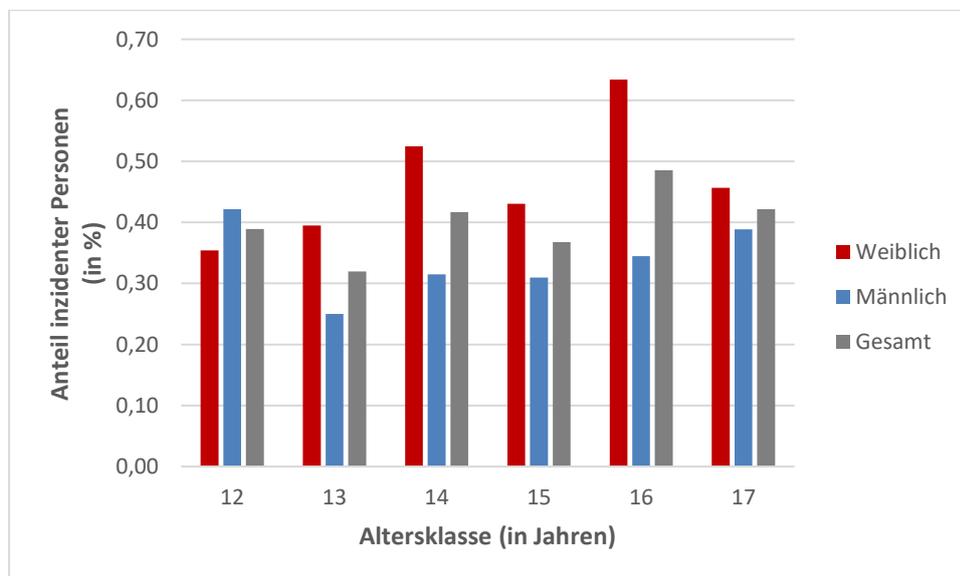


Abbildung 3-2: Inzidenz der AD nach Geschlecht und Altersklasse in Prozent

Quelle: (91)

AD: Atopische Dermatitis

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.

Auf Basis der dargestellten gleichbleibenden Prävalenz der AD aus den letzten Jahren kann angenommen werden, dass die Prävalenz- und Inzidenzentwicklung in den nächsten 5 Jahren konstant bleibt (91). Für die 5-Jahresprognose wurden daher konstante Raten der Inzidenz und Prävalenz herangezogen. Die Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz in den nächsten Jahren hängt somit maßgeblich von der Bevölkerungsentwicklung der 12- bis 17-Jährigen in Deutschland ab. Für die Prognose der Bevölkerungsentwicklung in Deutschland wurden die Szenarien G1, L1, W1 als Minimum und G2, L2, W2 als moderate Bevölkerungsvorausberechnung der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung herangezogen (94). Die Werte aus Minimum und moderater Bevölkerungsprognose pro Jahr wurden dann mit den Prävalenz- bzw. Inzidenzraten der Jugendlichen multipliziert.

In Tabelle 3-3 sind die Ergebnisse der 5-Jahresprognose bis zum Jahr 2029 für Jugendliche dargestellt. Für die Prävalenzraten wurden die Angaben aus der InGef-Kassendatenanalyse mit 3,5 % für Jugendliche, und Inzidenzraten mit 0,4 % herangezogen.

Tabelle 3-3: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für Inzidenz und Prävalenz der AD bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren in Deutschland

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Bevölkerung 12-17 Jahre, in Millionen ^a	4,7	4,7-4,8	4,7-4,8	4,8-4,9	4,9-5,0	5,0-5,1
12-Monatsprävalenz ^b	163.657-165.554	164.427-166.761	165.872-168.634	168.224-171.399	171.021-174.566	174.167-178.059
Inzidenz ^c	18.704-18.920	18.792-19.058	18.957-19.272	19.226-19.588	19.545-19.950	19.905-20.350
Quelle: eigene Berechnung a: Prognose der Bevölkerungsentwicklung Deutschlands in den Altersgruppen 12-17 Jahre unter Zugrundelegung des Minimum (G1, L1, W1) und einer moderaten Bevölkerungsvorausberechnung (G2, L2, W2) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung durch das Statistische Bundesamt (94) b: Annahme einer konstanten Prävalenz von 3,5 % im Jahr 2022 c: Annahme einer konstanten Inzidenz von 0,4 % im Jahr 2022 AD: Atopische Dermatitis						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: 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)
Abrocitinib	1.952	1.655
ca.: Circa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 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 Zielpopulation von Abrocitinib umfasst Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Für das vorliegende Dossier erfolgte die Herleitung der Größe der Zielpopulation auf Basis einer longitudinalen Auswertung von Kassendaten der InGef-Forschungsdatenbank (91). Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte gemäß einem prädefinierten Analyseprotokoll.

Im Folgenden wird zunächst auf die Methodik der GKV-Routinedatenanalyse eingegangen.

Datengrundlage der GKV-Routinedatenanalyse

Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte auf Grundlage der InGef-Forschungsdatenbank (91). Diese umfasst Längsschnittdaten von ca. 50 gesetzlichen Krankenkassen mit insgesamt rund 9 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland. Für die vorliegende Analyse wurde eine Stichprobe von etwa 4 Millionen GKV-Versicherte herangezogen, welche hinsichtlich Alter und Geschlecht als repräsentativ für die deutsche Bevölkerung angesehen werden kann.

Selektion der Population der GKV-Routinedatenanalyse

Bei der Analyse handelt es sich um eine deskriptive, nicht-interventionelle, retrospektive Kohortenstudie basierend auf deutschen Krankenkassendaten zwischen 01.10.2019 und 31.12.2022.

Ein-/ Ausschlusskriterien

Für die Analysen wurden Versicherte eingeschlossen, die durchgängig (i) während des Vor-Index-Zeitraum (01.10.2019 bis 30.09.2021), (ii) während des Index-Zeitraum (01.10.2021 bis 30.09.2022) und (iii) durchgängig während des Beobachtungszeitraums (01.10.2021 bis 31.12.2022) versichert oder gestorben waren, und (iv) wenn die Patient:innen eine stationäre AD-Diagnose oder eine ambulante AD-Diagnose bei einem Facharzt (L20.8 oder L20.9) während des Index-Zeitraums aufwiesen. Darüber hinaus mussten die Patient:innen im Index-Zeitraum mindestens 2 Jahre alt sein.

Ausschlusskriterien waren fehlende Informationen über Alter oder Geschlecht.

Identifikation von AD-Patient:innen im Anwendungsgebiet

Zunächst wurden Patient:innen mit AD identifiziert, für die eine systemische Therapie angezeigt war: Patient:innen mit AD wurden dieser Population zugeordnet, wenn sie derzeit eine mit der AD zusammenhängende medikamentöse Therapie erhalten und entweder derzeit oder früher mindestens eine systemische medikamentöse Behandlung erhalten haben.

Von den Patient:innen, für die eine systemische Therapie angezeigt war, wurden in einem nächsten Schritt die Patient:innen identifiziert, für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie angezeigt war. Patient:innen mit AD in der Patientenpopulation wurden dieser Subpopulation zugeordnet, wenn sie eines der beiden folgenden Kriterien erfüllen:

- a) Patient:innen mit aktueller oder vorheriger Anwendung von Dupilumab, Baricitinib, Tralokinumab, Upadacitinib, Abrocitinib oder *Off-Label*-Medikamenten (Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Patient:innen im Alter von < 16 Jahren: Ciclosporin).
- b) Patient:innen ohne aktuelle oder vorheriger Anwendung von Dupilumab, Baricitinib, Tralokinumab, Upadacitinib, Abrocitinib oder *Off-Label*-Medikamenten *und* mit derzeit unzureichender Krankheitskontrolle.

Die Operationalisierung von Patient:innen mit unzureichender Krankheitskontrolle und eine Liste der eingeschlossenen Wirkstoffe sind in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 aufgeführt.

Tabelle 3-5: Operationalisierung von unzureichender Krankheitskontrolle

	Kriterium	Beschreibung
I	Unterschiedliche niedergelassene Facharztbesuche	Kontakt mit einem/ einer niedergelassenen Kinderärzt:in oder Dermatolog:in aufgrund von AD <u>UND</u> dokumentierte AD-Diagnose (bestätigte ambulante Diagnose) bei diesem Kontakt <u>ODER</u> mindestens ein Kontakt zu einem/einer anderen niedergelassenen medizinischem Fachangestellten aus dem Bereich Pädiatrie oder Dermatologie <u>UND</u> dokumentierte AD-Diagnose (bestätigte ambulante Diagnose) bei diesem Kontakt
II	Hospitalisierung aufgrund von AD	Mindestens eine stationäre AD-Hauptentlassungsdiagnose (L20.8 oder L20.9)
III	Infektionen in Zusammenhang mit AD	Mindestens eine dokumentierte Diagnose von Infektionen in Zusammenhang mit AD (basierend auf ICD-Code) <u>ODER</u> mindestens eine Gabe von Antibiotika, Virostatika, Antiseptika oder Antimykotika mit einer dokumentierten AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals
IVa.	Hoher Verbrauch von topischer Therapie (2-17 Jahre)	Gabe von Wirkstoffen der Kategorie 1 oder 2 <u>UND</u> eine weitere Gabe eines Wirkstoffes aus der Kategorie 1 oder 2 mit einer dokumentierten AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals <u>UND</u> der berechnete „run-out“ Zeitraum des Medikaments des jeweiligen Wirkstoffs war höher als der Zeitraum zwischen dem Datum der Gabe bei Index und dem Datum der weiteren Gabe
IVb.	Hoher Verbrauch von topischer Therapie (≥ 18 Jahre)	Gabe von Wirkstoffen der Kategorie 2 <u>UND</u> eine weitere Gabe eines Wirkstoffes aus der Kategorie 2 mit einer dokumentierten AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals <u>UND</u> der berechnete „run-out“ Zeitraum des Medikaments des jeweiligen Wirkstoffs war höher als der Zeitraum zwischen dem Datum der Gabe bei Index und dem Datum der weiteren Gabe
Va.	Langfristige topische Therapie (2-17 Jahre)	Gabe von Wirkstoffen der Kategorie 1 oder 2 <u>UND</u> eine weitere Gabe eines Wirkstoffes der Kategorie 1 oder 2 mit einer dokumentierten AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals
Vb.	Langfristige topische Therapie (≥ 18 Jahre)	Gabe von Wirkstoffen der Kategorie 2 <u>UND</u> eine weitere Gabe eines Wirkstoffes der Kategorie 2 mit einer dokumentierten AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals
VI.	Hohe Anzahl aktiver Entzündungsherde	Mindestens 2 Gaben von Wirkstoffen der Kategorien 2, 3a oder 3b <u>UND</u> eine dokumentierte AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals der jeweiligen Gabe
Quelle: (91)		
AD: Atopische Dermatitis; ICD: <i>International Classification of Diseases</i>		

Eingeschlossene Wirkstoffe

Tabelle 3-6: Eingeschlossene Wirkstoffe für die InGef-Kassendatenanalyse

Kategorie	Unterkategorie	Substanz
1	1.a	Topische Glukokortikoide, Klasse I
2	2.a	Topische Glukokortikoide, Klasse II
	2.b	Topische Glukokortikoide, Klasse III
	2.c	Topische Glukokortikoide, Klasse IV
	2.d	Pimecrolimus (topisch)
	2.e	Tacrolimus (topisch)
3	3.a	Systemische Glukokortikoide
	3.b	Ciclosporin
	3.c	Off-Label Produkte ¹
	3.d	Dupilumab
	3.e	Baricitinib
	3.f	Tralokinumab
	3.g	Upadacitinib
	3.h	Abrocitinib
Quelle: (91)		
¹ : Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Patient:innen im Alter von < 16 Jahren: Ciclosporin		
InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin		

Berechnungsschritte

Die Selektionsschritte gemäß den definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienpopulation, die prävalente Patientenpopulation, die inzidente Patientenpopulation und die Patientenpopulation mit AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, einschließlich Subpopulationen von Patient:innen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, sind in Tabelle 3-7, Tabelle 3-8, Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10 dargestellt.

Selektionsschritte der Studienpopulation

In Tabelle 3-7 sind die Selektionsschritte gemäß den definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienpopulation aufgeführt.

Tabelle 3-7: Selektionsschritte der Studienpopulation

#	Beschreibung	Indexzeitraum		Hochrechnung	
				Gesamtbevölkerung	GKV-Versicherte
		n	%	n	n
1	Anzahl der Patient:innen in der Datenbank im Indexzeitraum (01.10.2019 bis 30.9.2021)	4.728.945	100,00		
2	Davon durchgängig versichert oder bis zum Tod während des Indexzeitraums	4.194.029	88,69	70.991.320	84.358.845

Quelle: (95)
AD: Atopische Dermatitis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Selektionsschritte der prävalenten Patientenpopulation

Die Prävalenz von AD wurde für den Indexzeitraum (01.10.2021 bis 30.09.2022) berechnet. Die Prävalenz wurde nach Geschlecht und Altersgruppe stratifiziert.

Hochgerechnet wurden nur die Gesamtzahlen für die GKV-Bevölkerung (basierend auf Daten aus der KM 6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit) und die deutsche Bevölkerung (basierend auf Daten der Destatis-Statistik des Statistischen Bundesamtes).

Tabelle 3-8: Selektionsschritte der prävalenten Patientenpopulation

#	Beschreibung	Indexzeitraum		Hochrechnung	
				Gesamtbevölkerung	GKV-Versicherte
		n	%	n	n
1	Anzahl der Patient:innen in der Datenbank im Indexzeitraum	4.728.945	100,00		
2	Davon durchgängig versichert oder bis zum Tod während des Indexzeitraums	4.194.029	88,69	70.991.320	84.358.845
3	Davon mit AD-Diagnose im Indexzeitraum (eine stationäre AD-Diagnose oder 2 bestätigte ambulante AD-Diagnosen bei einem/ einer Fachärzt:in)	100.762	2,13	1.764.255	2.076.701

Quelle: (95)
AD: Atopische Dermatitis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Selektionsschritte der inzidenten Patientenpopulation

Die Inzidenz von AD wurde für den Indexzeitraum (01.10.2021 bis 30.09.2022) berechnet. Die Inzidenz wurde nach Geschlecht und Altersgruppe stratifiziert.

Hochgerechnet wurden nur die Gesamtzahlen für die GKV-Bevölkerung (basierend auf Daten aus der KM 6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit) und die deutsche Bevölkerung (basierend auf Daten der Destatis-Statistik des Statistischen Bundesamtes).

Tabelle 3-9: Selektionsschritte der inzidenten Patientenpopulation

#	Beschreibung	Indexzeitraum		Hochrechnung	
		n	%	Gesamtbevölkerung	GKV-Versicherte
				n	n
1	Anzahl der Patient:innen in der Datenbank im Indexzeitraum	4.728.945	100,00		
2	Davon durchgängig versichert oder bis zum Tod während des Indexzeitraums	4.194.029	88,69	70.991.320	84.358.845
3	Davon ununterbrochen versichert während des Vor-Index-Zeitraums (01.10.2019 bis 30.09.2021)	3.562.726	75,34	60.568.071	71.881.043
4	Davon mit AD-Diagnose im Indexzeitraum (eine stationäre AD-Diagnose oder 2 bestätigte ambulante AD-Diagnosen bei einem/ einer Fachärzt:in)	86.211	1,82	1.504.183	1.775.044
5	Davon <u>ohne</u> stationäre AD-Diagnose (Krankenhaustaupt- oder Sekundärentlassungsdiagnose) ODER eine ambulante AD-Diagnose während des Vor-Index-Zeitraums	9.468	0,20	164.348	192.595

Quelle: (95)
AD: Atopische Dermatitis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Selektionsschritte der Patientenpopulation mit AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, einschließlich Subpopulationen von Patient:innen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

Die Größe der Studienpopulation, sowie der Subpopulationen a und b, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, wurde quantifiziert und für die GKV-Bevölkerung (basierend auf Daten aus der KM 6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit) und die deutsche Bevölkerung (basierend auf Daten aus der Destatis-Statistik des Statistischen Bundesamtes) hochgerechnet. Beide Extrapolationen wurden nach Altersgruppen stratifiziert.

Darüber hinaus wurde jede Subpopulation a und b nach dem Quartal der 1. Abgabe von systemischen Medikamenten in Kombination mit einer dokumentierten AD-Diagnose (Haupt- oder Sekundärentlassung aus dem Krankenhaus oder bestätigte ambulante Diagnose) während des Indexzeitraums oder des Beobachtungszeitraums vor dem Index (erste beobachtbare

Dispensation in Q3 2022 oder Q2 2022, in Q1 2022 oder Q4 2021 oder vor Q4 2021) stratifiziert.

Weiterhin wurde die Subpopulation a durch eine verabreichte kontinuierliche systemische Arzneimitteltherapie (d. h. Dupilumab, Baricitinib, Tralokinumab, Upadacitinib, Abrocitinib oder *Off-Label*-Medikamente) stratifiziert.

Tabelle 3-10: Selektionsschritte der Patientenpopulation mit AD, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

#	Beschreibung	Indexzeitraum		Hochrechnung	
		n	%	Gesamtbevölkerung	GKV-Versicherte
				n	n
1	Anzahl der Patient:innen in der Datenbank im Indexzeitraum	4.728.945	100,00	-	-
2	Davon durchgängig versichert während des Vor-Index-Zeitraums	3.621.654	76,58	-	-
3	Davon durchgängig versichert während des Indexzeitraums	3.480.101	73,59	70.420.249	59.389.448
4	Davon durchgängig versichert oder bis zum Tod während des Beobachtungszeitraums (01.10.2021 bis 31.12.2022)	3.450.967	72,98	69.801.784	58.855.266
5	Davon mit einem Alter von ≥ 2 Jahren im Indexzeitraum	3.450.967	72,98	69.801.784	58.855.266
6	Davon mit einer AD-Diagnose im Indexzeitraum (eine stationäre AD-Diagnose oder 2 bestätigte ambulante AD-Diagnosen bei einem/einer Fachärzt:in)	82.979	1,75	1.710.927	1.449.356
7	Davon mit mindestens 1 stationären AD-Diagnose (Krankenhaustaupt- oder Sekundärentlassungsdiagnose) ODER mindestens 1 ambulanten AD-Diagnose bei einem/einer Fachärzt:in (< 18 Jahre: Kinderärzt:in oder Dermatolog:in; ≥ 18 Jahre: Dermatolog:in) während des Indexzeitraums	20.441	0,43	418.996	355.076

#	Beschreibung	Indexzeitraum		Hochrechnung	
		n	%	Gesamtbevölkerung	GKV-Versicherte
				n	n
8	Davon mit mindestens 1 stationären AD-Diagnose (Krankenhaushaupt- oder Sekundärentlassungsdiagnose) ODER 2 dokumentierte ambulante AD-Diagnosen während des Vor-Index-Zeitraums	13.802	0,29	283.672	240.754
9	Davon bei Abgabe von AD-assoziierten Medikamenten der Kategorie 2-3 (s. Tabelle 3-6) während des Indexzeitraums	9.463	0,20	194.345	165.502
10	Davon mit dokumentierter AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals wie die Abgabe von AD-assoziierten Medikamenten während des Indexzeitraums (Haupt- oder Sekundärentlassung aus dem Krankenhaus oder eine bestätigte ambulante Diagnose)	9.230	0,20	189.674	161.610
11	Davon mit der Abgabe von AD-assoziierten systemischen Arzneimitteln der Kategorie 3 (s. Tabelle 3-6) während des Indexzeitraums oder des Vor-Index-Zeitraums	3.667	0,08	74.922	63.926
12	Davon mit dokumentierter AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals wie die Abgabe von AD-assoziierten systemischen Arzneimitteln während des Indexzeitraums oder des Vor-Index-Zeitraums (Haupt- oder Sekundärentlassung aus dem Krankenhaus oder eine bestätigte ambulante Diagnose)	3.400	0,07	69.490	59.273
Subpopulation a: 12- bis 17-Jährige, geeignet für eine kontinuierliche systemische Therapie					
12.1	Davon <u>MIT</u> der Abgabe von systemischen Arzneimitteln der Kategorie 3.c-h (s. Tabelle 3-6) während des Indexzeitraums oder während des Vor-Index-Zeitraums	1.019	0,02	21.023	18.113

#	Beschreibung	Indexzeitraum		Hochrechnung	
		n	%	Gesamtbevölkerung	GKV-Versicherte
				n	n
12.1.1	Davon mit dokumentierter AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals wie die Abgabe von AD-assoziierten systemischen Arzneimitteln während des Indexzeitraums oder des Vor-Index-Zeitraums (Haupt- oder Sekundärentlassung aus dem Krankenhaus oder eine bestätigte ambulante Diagnose)	1.016	0,02	20.965	18.068
12.1.2	Davon 12- bis 17-Jährige	46	0,02	978	833
Subpopulation b: 12- bis 17-Jährige, geeignet für eine kontinuierliche systemische Therapie					
12.2	Davon <u>OHNE</u> Abgabe von systemischen Arzneimitteln der Kategorie 3.c-h (s. Tabelle 3-6) während des Indexzeitraums oder während des Vor-Index-Zeitraums	2.381	0,05	48.467	41.161
12.2.1	Davon mindestens ein Kriterium der unzureichenden Krankheitskontrolle (Kriterien I-VI, Tabelle 3-5) während des Indexzeitraums	1.719	0,04	34.826	29.526
12.2.2	Davon 12- bis 17-Jährige	46	0,02	974	822
Quelle: (95) AD: Atopische Dermatitis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

Ableitung der GKV-Zielpopulation für Abrocitinib

Eine Zusammenfassung der Hochrechnung auf die jugendliche Gesamtbevölkerung (12-17 Jahre) und die GKV-Zielpopulation in Deutschland ist in Tabelle 3-11 dargestellt.

Insgesamt ergeben sich 1.952 Patient:innen in der gesamten Zielpopulation und 1.655 Patient:innen in der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 3-11: Ableitung der Zielpopulation für Abrocitinib für die GKV-Population

#	Patientenpopulation	GKV-Routinedaten-analyse	Hochrechnung Gesamtbevölkerung	Hochrechnung GKV-Versicherte
1	Studienpopulation	4.194.029	84.358.845	70.991.320
2	Patientenpopulation mit AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Alle Altersgruppen)	3.400	69.490	59.273
3	Jugendliche (12-17 Jahre), die für eine systemische Therapie geeignet sind	126	2.674	2.264
4	Jugendliche (12-17 Jahre), die für eine kontinuierliche systemische Therapie geeignet sind	92	1.952	1.655

Quelle: (95)
AD: Atopische Dermatitis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Methodische Limitationen

- Die InGef-Forschungsdatenbank beinhaltet hauptsächlich Daten von Betriebskrankenkassen und Ersatzkassen. Publikationen weisen auf eine hohe externe Validität der Datenbank in Bezug auf Maße für Morbidität, Mortalität und des Arzneimittelverbrauchs hin (Anderson and Walker 2016).
- Die Krankenkassendaten beinhalten keine Informationen über den Grund für Verschreibungen. Somit könnte die in dieser Studie beschriebene Medikation in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen als AD stehen.
- Einige der AD-Medikamente (z. B. Antiseptika und Antimykotika) gelten in Deutschland als freiverkäufliche Medikamente. Auch wenn diese von der GKV erstattet werden können, sind die Kosten für den Patient:innen im Vergleich zum Kauf als freiverkäufliches Medikament möglicherweise höher, da die Zuzahlung für die Erstattung des Medikaments höher sein kann als der Preis des freiverkäuflichen Produkts.
- Kinder und Jugendliche in Deutschland sind in der Regel über die Versicherung ihrer Eltern mitversichert, bis sie selbst erwerbstätig oder 25 Jahre alt sind. Basierend auf diesem Versicherungssystem kann eine Unterschätzung der Anzahl der Fälle angenommen werden.
- Der *Follow-Up*-Zeitraum des Kriteriums IV „Hoher Verbrauch topischer Therapie“ ist auf 3 Monate nach dem Index Ereignis des Kriteriums IV festgelegt. Da es grundsätzlich möglich ist, dass Medikamente einen „run-out“ Zeitraum von mehr als 3 Monaten haben, ist eine Unterschätzung der Fallzahlen für dieses Kriterium möglich.

- Der „run-out“ Zeitraum im Zusammenhang mit Kriterium IV wird auf Grundlage der Packungsgröße der jeweiligen Medikation und der definierten Tagesdosis (DDD) berechnet. Es ist erwähnenswert, dass die DDD in der Regel auf Basis der Anwendung bei Erwachsenen festgelegt wird. Deshalb muss bei der Interpretation der Daten (besonders in Bezug auf Kinder und Jugendliche) die Standardisierung der DDD auf Erwachsene als methodische Limitation berücksichtigt werden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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
Abrocitinib	Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Nicht quantifizierbar	1.655
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der jugendlichen GKV-Patient:innen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Frage kommen und für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen mit Abrocitinib besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Zielpopulation von 1.655 GKV-Patient:innen.

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.

- Zur Darstellung der Krankheitsbeschreibung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) wurden Publikationen und Leitlinien zu Fragestellungen der Diagnostik, des Verlaufs und der Therapie der AD aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed und einer Freihandrecherche sowie vorherige Nutzenbewertungsverfahren in dieser Indikation herangezogen.
- Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz (Abschnitt 3.2.3) und der Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurde eine Kassendatenanalyse des InGef und ergänzend Literaturangaben herangezogen. Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Statistischen Bundesamtes sowie des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN allergy*. 2014; Apr 2:2014):354250. doi:10.1155/2014/354250.
2. Bieber T. Atopic dermatitis. *Annals of dermatology*. 2010; 22(2):125–37. doi:10.5021/ad.2010.22.2.125.
3. Werfel T, Ott H. S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027). 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027l_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf. [Zugriff am: 15.02.2024].
4. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *International journal of clinical practice*. 2006; 60(8):984–92. doi:10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x.
5. Noh H-M, Cho JJ, Park YS, Kim J-H. The relationship between suicidal behaviors and atopic dermatitis in Korean adolescents. *Journal of health psychology*. 2015; 21(10):2183–94. doi:10.1177/1359105315572453.
6. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 2: Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 71(1):116–32. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.023.
7. Lifschitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. *Annals of nutrition & metabolism*. 2015; 66 Suppl 1):34–40. doi:10.1159/000370226.
8. Halvorsen JA, Lien L, Dalgard F, Bjertness E, Stern RS. Suicidal ideation, mental health problems, and social function in adolescents with eczema: a population-based study. *The Journal of investigative dermatology*. 2014; 134(7):1847–54. doi:10.1038/jid.2014.70.
9. Achten R, van der Rijst L, Piena M, Lamers H, Beer F de, Bruin-Weller M de, Graaf M de. Economic and Humanistic Burden in Paediatric Patients with Atopic Dermatitis. *Acta dermato-venereologica*. 2023; 103):adv00881. doi:10.2340/actadv.v103.4842.
10. Pálsson K, Slagor RM, Flachs EM, Nørreslet LB, Agner T, Ebbelhøj NE. Childhood atopic dermatitis is associated with a decreased chance of completing education later in life: a register-based cohort study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2021; 35(9):1849–58. doi:10.1111/jdv.17346.
11. Ramirez FD, Chen S, Langan SM, Prather AA, McCulloch CE, Kidd SA, et al. Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. *JAMA pediatrics*. 2019; 173(5):e190025. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.0025.
12. Capozza K, Funk M, Hering M, Lang J, Merhand S, Manion R, et al. Patients' and Caregivers' Experiences With Atopic Dermatitis-Related Burden, Medical Care, and Treatments in 8 Countries. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2022; 11(1):264-273.e1. doi:10.1016/j.jaip.2022.10.032.
13. Fasseeh AN, Elezbawy B, Korra N, Tannira M, Dalle H, Aderian S, et al. Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: a Systematic Literature Review. *Dermatology and therapy*. 2022; 12(12):2653–68. doi:10.1007/s13555-022-00819-6.
14. van Beugen S, Schut C, Kupfer J, Bewley AP, Finlay AY, Gieler U, et al. Perceived Stigmatization among Dermatological Outpatients Compared with Controls: An Observational Multicentre Study in 17 European Countries. *Acta dermato-venereologica*. 2023; 103):adv6485. doi:10.2340/actadv.v103.6485.

15. Chernyshov PV. Stigmatization and self-perception in children with atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016; 9):159–66. doi:10.2147/CCID.S91263.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre): Vom 20. Februar 2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.02.2024].
17. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy.* 2010; 65(7):805–21. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.01995.x.
18. Proksch E, Fölster-Holst R, Bräutigam M, Sepehrmanesh M, Pfeiffer S, Jensen J-M. Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2009; 7(10):899–910. doi:10.1111/j.1610-0387.2009.07157.x.
19. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *The Journal of investigative dermatology.* 2009; 129(8):1892–908. doi:10.1038/jid.2009.133.
20. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2011; 127(5):1110–8. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.053.
21. Wilson SR, Thé L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell.* 2013; 155(2):285–95. doi:10.1016/j.cell.2013.08.057.
22. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *The New England journal of medicine.* 2016; 375(24):2335–48. doi:10.1056/NEJMoa1610020.
23. Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T. The Multi-Modal Immune Pathogenesis of Atopic Eczema. *Trends in immunology.* 2015; 36(12):788–801. doi:10.1016/j.it.2015.10.006.
24. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 1: Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014; 70(2):338–51. doi:10.1016/j.jaad.2013.10.010.
25. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010; 125(1):16-29.e1-11; quiz 30-1. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.008.
26. Diepgen TL, Sauerbrei W, Fartasch M. Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1996; 49(9):1031–8. doi:10.1016/0895-4356(96)00119-9.
27. Maarouf M, Kromenacker B, Capozza KL, Kempton D, Hendricks A, Tran K, Shi VY. Pain and Itch Are Dual Burdens in Atopic Dermatitis. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug.* 2018; 29(5):278–81. doi:10.1097/DER.0000000000000406.
28. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. 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*. 2018; 121(3):340–7. doi:10.1016/j.anai.2018.07.006.
29. Xie Q-W, Dai X, Tang X, Chan CHY, Chan CLW. Risk of Mental Disorders in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in psychology*. 2019; 10):1773. doi:10.3389/fpsyg.2019.01773.
30. Fishbein AB, Vitaterna O, Haugh IM, Bavishi AA, Zee PC, Turek FW, et al. Nocturnal eczema: Review of sleep and circadian rhythms in children with atopic dermatitis and future research directions. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015; 136(5):1170–7. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.028.
31. Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, Chren M-M. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2005; 159(8):745–50. doi:10.1001/archpedi.159.8.745.
32. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. *Sleep medicine reviews*. 2010; 14(6):359–69. doi:10.1016/j.smrv.2010.01.004.
33. Nørreslet LB, Ebbenhøj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2018; 32(1):23–38. doi:10.1111/jdv.14523.
34. Radon K, Nowak D, Vogelberg C, Ruëff F. Career Advice for Young Allergy Patients. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113(31-32):519–24. doi:10.3238/arztebl.2016.0519.
35. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 74(3):491–8. doi:10.1016/j.jaad.2015.10.043.
36. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006; 118(1):226–32. doi:10.1016/j.jaci.2006.02.031.
37. Thyssen JP, Halling-Sønderby A-S, Wu JJ, Egeberg A. Pain severity and use of analgesic medication in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *The British journal of dermatology*. 2020; 182(6):1430–6. doi:10.1111/bjd.18557.
38. Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel KR, Singam V, Patel N, et al. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2017; 119(6):548-552.e3. doi:10.1016/j.anai.2017.09.076.
39. Darlenski R, Kazandjieva J, Hristakieva E, Fluhr JW. Atopic dermatitis as a systemic disease. *Clinics in dermatology*. 2014; 32(3):409–13. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.11.007.
40. Egeberg A, Andersen YMF, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy*. 2017; 72(5):783–91. doi:10.1111/all.13085.
41. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *Journal of clinical medicine*. 2015; 4(5):884–917. doi:10.3390/jcm4050884.

42. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2015; 35(1):161–83. doi:10.1016/j.iac.2014.09.008.
43. Dibenedetti D, Baranowski E, Zelt S, Reynolds M, Sherrill B. Assessing United States Patient and Dermatologist Experiences with Severe Chronic Hand Eczema. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2015; 8(11):19–27.
44. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2016; 387(10023):1109–22. doi:10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
45. Andersen L, Nyeland ME, Nyberg F. Increasing severity of atopic dermatitis is associated with a negative impact on work productivity among adults with atopic dermatitis in France, Germany, the U.K. and the U.S.A. *The British journal of dermatology*. 2020; 182(4):1007–16. doi:10.1111/bjd.18296.
46. Fowler JF, Ghosh A, Sung J, Emani S, Chang J, Den E, et al. Impact of chronic hand dermatitis on quality of life, work productivity, activity impairment, and medical costs. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 54(3):448–57. doi:10.1016/j.jaad.2005.11.1053.
47. Sánchez-Pérez J, Daudén-Tello E, Mora AM, Lara Surinyac N. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSEDA study. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2013; 104(1):44–52. doi:10.1016/j.ad.2012.03.008.
48. Yu SH, Attarian H, Zee P, Silverberg JI. Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*. 2016; 27(2):50–8. doi:10.1097/DER.0000000000000161.
49. Jeon C, Di Yan, Nakamura M, Sekhon S, Bhutani T, Berger T, Liao W. Frequency and Management of Sleep Disturbance in Adults with Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatology and therapy*. 2017; 7(3):349–64. doi:10.1007/s13555-017-0192-3.
50. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Grégoire J-P, Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*. 2009; 32(1):55–64.
51. Knutson KL, van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1129):287–304. doi:10.1196/annals.1417.033.
52. Spiegel K, Leproult R, van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet*. 1999; 354(9188):1435–9. doi:10.1016/S0140-6736(99)01376-8.
53. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 1996; 27(6):1318–24. doi:10.1161/01.hyp.27.6.1318.
54. Lebwohl MG, Del Rosso JQ, Abramovits W, Berman B, Cohen DE, Guttman E, et al. Pathways to managing atopic dermatitis: consensus from the experts. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2013; 6(7 Suppl):S2-S18.
55. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *The American journal of managed care*. 2017; 23(8 Suppl):S115-S123.
56. Laird M, Lo Sicco K. Defining and Measuring the Scope of Atopic Dermatitis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017; 1027):93–104. doi:10.1007/978-3-319-64804-0_9.

57. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochemia medica*. 2019; 29(2):20501. doi:10.11613/BM.2019.020501.
58. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2019; 123(2):144–51. doi:10.1016/j.anai.2019.04.020.
59. Hou A, Silverberg JI. Predictors and age-dependent pattern of psychologic problems in childhood atopic dermatitis. *Pediatric dermatology*. 2021; 38(3):606–12. doi:10.1111/pde.14588.
60. Girolomoni G, Luger T, Nosbaum A, Gruben D, Romero W, Llamado LJ, DiBonaventura M. The Economic and Psychosocial Comorbidity Burden Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Europe: Analysis of a Cross-Sectional Survey. *Dermatology and therapy*. 2021; 11(1):117–30. doi:10.1007/s13555-020-00459-8.
61. Kwatra SG, Gruben D, Fung S, DiBonaventura M. Psychosocial Comorbidities and Health Status Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A 2017 US National Health and Wellness Survey Analysis. *Advances in therapy*. 2021; 38(3):1627–37. doi:10.1007/s12325-021-01630-z.
62. Schonmann Y, Mansfield KE, Hayes JF, Abuabara K, Roberts A, Smeeth L, Langan SM. Atopic Eczema in Adulthood and Risk of Depression and Anxiety: A Population-Based Cohort Study. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2020; 8(1):248-257.e16. doi:10.1016/j.jaip.2019.08.030.
63. Rehal B, Armstrong AW, Armstrong A. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PloS one*. 2011; 6(4):e17520. doi:10.1371/journal.pone.0017520.
64. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 1989; 5(5):303-11; discussion 312-3.
65. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*. 1994; 19(3):210–6. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
66. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *The British journal of dermatology*. 1994; 132(6):942–9. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x.
67. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 2019; 181(4):761–9. doi:10.1111/bjd.17744.
68. McCombs K, Chen SC. Patient preference quality of life measures in dermatology. *Dermatologic therapy*. 2007; 20(2):102–9. doi:10.1111/j.1529-8019.2007.00118.x.
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Zugriff am: 15.02.2024].
70. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M, Nemat K, Ott H von. Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen. 2021.

Verfügbar unter:

https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027check-jugend_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf.
[Zugriff am: 15.02.2024].

71. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Public Assessment report: Dupixent. Product Information: Anhänge I - III. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 12.12.2023].
72. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Public Assessment report: Ebglyss. Product Information: Anhänge I - III. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ebglyss-epar-medicine-overview_en.pdf. [Zugriff am: 12.12.2023].
73. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Public Assessment report: Olumiant. Product Information: Anhänge I - III. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 12.12.2023].
74. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM, et al. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013. *JAMA dermatology*. 2017; 153(5):406–12. doi:10.1001/jamadermatol.2016.5538.
75. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2018; 32(5):657–82. doi:10.1111/jdv.14891.
76. Patel N, Feldman SR/. Chapter 12: Adherence in Atopic Dermatitis. S. 139–159, in: Fortson E.A. (Hrsg.), *Management of Atopic Dermatitis*. Springer; 2017.
77. Eicher L, Knop M, Aszodi N, Senner S, French LE, Wollenberg A. A systematic review of factors influencing treatment adherence in chronic inflammatory skin disease - strategies for optimizing treatment outcome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2019; 33(12):2253–63. doi:10.1111/jdv.15913.
78. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: August 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 15.02.2024].
79. Paller AS, Flohr C, Cork M, Bewley A, Blauvelt A, Hong HC-H, et al. Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 2023; 159(6):596–605. doi:10.1001/jamadermatol.2023.0627.
80. LEO Pharma A/S. Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Oktober 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 21.11.2023].
81. AbbVie Deutschland GmbH Co. KG. RINVOQ® 15 mg Retardtabletten. RINVOQ® 15 mg Retardtabletten. Stand: Juli 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022727>. [Zugriff am: 04.10.2023].

82. Almirall S.A. Fachinformation für Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024213>. [Zugriff am: 15.12.2023].
83. He H, Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update. *American journal of clinical dermatology*. 2019; 20(2):181–92. doi:10.1007/s40257-018-0413-2.
84. Nguyen HL, Anderson KR, Tollefson MM. New and Emerging Therapies for Pediatric Atopic Dermatitis. *Paediatric drugs*. 2019; 21(4):239–60. doi:10.1007/s40272-019-00342-w.
85. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 2019; 155(12):1371–9. doi:10.1001/jamadermatol.2019.2855.
86. Peeva E, Hodge MR, Kieras E, Vazquez ML, Goteti K, Tarabar SG, et al. Evaluation of a Janus kinase 1 inhibitor, PF-04965842, in healthy subjects: A phase 1, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *British journal of clinical pharmacology*. 2018; 84(8):1776–88. doi:10.1111/bcp.13612.
87. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 2020; 156(8):863–73. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1406.
88. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020; 396(10246):255–66. doi:10.1016/S0140-6736(20)30732-7.
89. Boeri M, Sutphin J, Hauber B, Cappelleri JC, Romero W, Di Bonaventura M. Quantifying patient preferences for systemic atopic dermatitis treatments using a discrete-choice experiment. *The Journal of dermatological treatment*. 2020; 0(0):1–10. doi:10.1080/09546634.2020.1832185.
90. Stewart KD, Johnston JA, Matza LS, Curtis SE, Havel HA, Sweetana SA, Gelhorn HL. Preference for pharmaceutical formulation and treatment process attributes. *Patient preference and adherence*. 2016; 10(10):1385–99. doi:10.2147/PPA.S101821.
91. Pfizer Inc. Non-Interventional (NI) Study Protocol: Identification and quantification of patients with moderate to severe atopic dermatitis who are eligible for continuous systemic drug therapy – Update of the feasibility analysis based on the InGef research database 2023.
92. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Atopische Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen) – Modul 3 C. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3301/2019-08-28_Modul3C_Dupilumab.pdf. [Zugriff am: 15.12.2023].
93. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2

und Trends. *Journal of Health Monitoring*. 2018; 3(3):3–18. doi:10.17886/RKI-GBE-2018-075.

94. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung im Wandel: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/begleitheft.html?nn=208696#links>. [Zugriff am: 14.12.2023].
95. Pfizer Inc. Non-Interventional (NI) Final Study Report: Identification and quantification of patients with moderate to severe atopic dermatitis who are eligible for continuous systemic drug therapy - Update of the feasibility analysis based on the InGef research database 2024.

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 3-13 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 3.1.4). 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 3-13: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abrocitinib	Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	1-mal täglich, oral	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Anfangsdosis in Woche 0, danach 1-mal alle 2 Wochen, s.c.	1. Jahr: 27,1 Folgejahre: 26,1	1
<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> <p>bzw.: Beziehungsweise; ggf.: Gegebenenfalls; s.c.: Subkutan; z. B.: Zum Beispiel</p>				

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Gemäß Fachinformation wird Abrocitinib 1-mal täglich oral eingenommen (1). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung als Dauertherapie betrachtet. Somit ergeben sich bei einer kontinuierlichen Einmalgabe pro Tag insgesamt 365 Behandlungen und 365 Behandlungstage (365 Behandlungen x 1 Behandlungstag) pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Dupilumab, nach einer Anfangsdosis im 1. Jahr in Woche 0, 1-mal alle 2 Wochen als subkutane Injektion (2, 3). Da keine maximale

Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung als eine Dauertherapie betrachtet. Somit ergeben sich im 1. Jahr insgesamt 27,1 Behandlungen und in den Folgejahren 26,1 Behandlungen (365 Tage / 14 Tage) bzw. 26,1 Behandlungstage (26,1 Behandlungen * 1 Behandlungstag).

Sowohl Abrocitinib als auch Dupilumab können gemäß Fachinformation mit oder ohne TCS bzw. TCI angewendet werden, wobei die Häufigkeit und Dauer der Gabe patientenindividuell unterschiedlich ist (1–3). Daher werden die möglichen TCS- und TCI-Hintergrundtherapien bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten im Weiteren nicht aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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			
Abrocitinib	Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	1-mal täglich, oral	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dupilumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Anfangsdosis in Woche 0, danach 1-mal alle 2 Wochen, s.c.	1. Jahr: 27,1 Folgejahre: 26,1
<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> <p>bzw.: Beziehungsweise; ggf.: Gegebenenfalls; s.c.: Subkutan; z. B.: Zum Beispiel</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abrocitinib	Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	365	100 mg bzw. 200 mg	36.500 mg bzw. 73.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	1. Jahr: 27,1 Folgejahre: 26,1	200 mg (1 Fertigspritze à 200 mg) bzw. 300 mg (1 Fertigspritze à 300 mg)	1. Jahr: 5.420 mg (27,1 Fertigspritzen à 200 mg) Folgejahre: 5.220 mg (26,1 Fertigspritzen à 200 mg) bzw. 1. Jahr: 8.130 mg (27,1 Fertigspritzen à 300 mg) Folgejahre: 7.830 mg (26,1 Fertigspritzen à 300 mg)
bzw.: Beziehungsweise; ggf.: Gegebenenfalls; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch basieren auf der jeweiligen Fachinformation (1–3).

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Anfangsdosis von Abrocitinib beträgt 100 mg bzw. 200 mg 1-mal täglich. Die Erhaltungstherapie erfolgt ebenfalls täglich. Während der Behandlung kann die Dosis je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit verringert oder erhöht werden. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 mg bzw. 73.000 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Anfangsdosis von Dupilumab beträgt 400 mg für Jugendliche von 12-17 Jahren mit einem Gewicht unter 60 kg bzw. 600 mg mit einem Gewicht ab 60 kg. Anschließend wird eine Dosierung von 200 mg bzw. 300 mg 1-mal alle 14 Tage empfohlen. Daraus ergibt sich bei einer Dosierung von 200 mg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.420 mg im 1. Jahr und 5.220 mg in den Folgejahren pro Patient:in bzw. bei 300 mg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 8.130 mg im 1. Jahr und 7.830 mg in den Folgejahren pro Patient:in.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: 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
Abrocitinib	4.050,11 € Cibinqo® 100 mg, 91 Tabletten PZN: 17388014	4.048,11 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^b]
	4.733,11 € Cibinqo® 200 mg, 91 Tabletten PZN: 17388066	4.731,11 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^b]
Dupilumab	3.990,65 € Dupixent® 200 mg, 6 Stück Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Sicherheits-System PZN: 14350123	3.764,04 € [2,00 € ^a ; 224,61 € ^b]
	3.990,65 € Dupixent® 300 mg, 6 Stück Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Sicherheits-System PZN: 12727291	3.764,04 € [2,00 € ^a ; 224,61 € ^b]
<p>Quelle: (4, 5) Stand Lauer-Taxe: 15.02.2024 a: Rabatt gemäß §130 SGB V b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1 SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; z. B.: Zum Beispiel</p>		

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

Die Angaben zu den Packungspreisen wurden der Lauer-Taxe mit Stand 15.02.2024 entnommen (4, 5). Die Kosten basieren auf den Apothekenverkaufspreisen (19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlichen Abschläge nach §130 und §130a Sozialgesetzbuch (SGB) V. Der für das Jahr 2024 gültige Apothekenabschlag gemäß §130 Abs. 1 SGB V beträgt 2,00 € pro Packung. Daneben wurden die Herstellerabschläge gemäß §130a Abs. 1 SGB V berücksichtigt.

Sowohl für Abrocitinib wie auch für Dupilumab wurde die wirtschaftlichste Packung auf Basis des Jahresverbrauchs dargestellt.

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 3-17 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 3.1.4). 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 3-17: 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				
Abrocitinib	Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	1. Jahr:		
		Quantitative Bestimmung einer <i>in vitro</i> Interferon-gamma Freisetzung nach <i>ex vivo</i> Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1-mal vor Therapiebeginn	1
		Thoraxröntgenaufnahme (GOP 34241)	1-mal vor Therapiebeginn	1
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1-mal vor Therapiebeginn	1
		HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	1-mal vor Therapiebeginn	1
		HBc-Antikörper (GOP 32614)	1-mal vor Therapiebeginn	1
		HBV-DNA (GOP 32823) ^b	1-mal vor Therapiebeginn	1
		Folgejahre:		
Keine				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Keine	-	-
a: Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv				

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
b: Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/ oder Nukleinsäureanaloga möglich BCG: <i>Bacille-Calmette-Guérin</i> ; bzw.: Beziehungsweise; CFP: <i>Culture Filtrate Protein</i> ; DNA: Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>); ESAT: <i>Early Secretory Antigenic Target</i> ; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungspunkt; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Vor der Behandlung mit Abrocitinib sollen Patient:innen auf eine Infektion mit Tuberkulose (TB) getestet werden. Hierfür fallen einmalig Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer *in vitro* Interferon-gamma Freisetzung nach *ex vivo* Stimulation mit Antigenen spezifisch für *Mycobacterium tuberculosis-complex* [außer *Bacille-Calmette-Guérin* (BCG)]) sowie für eine Thoraxröntgenaufnahme an. Zudem sollen die Patient:innen vor Behandlungsbeginn auf das Vorliegen einer Virushepatitis in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien untersucht werden. Hierfür fallen einmalig Kosten für die Untersuchung auf Hepatitis-B-Surface (HBs)-Antigen, HBs-Antikörper, Hepatitis-B-Core (HBc)-Antikörper und Hepatitis-B-Virus (HBV)-Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*, DNA) an (1, 6).

Für die Behandlung mit Dupilumab fallen gemäß G-BA-Beschluss keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an (7, 8).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung einer <i>in vitro</i> Interferon-gamma Freisetzung nach <i>ex vivo</i> Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
Thoraxröntgenaufnahme (GOP 34241)	17,42 €
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32823)	89,50 €
BCG: <i>Bacille-Calmette-Guérin</i> ; CFP: <i>Culture Filtrate Protein</i> ; DNA: Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>); ESAT: <i>Early Secretory Antigenic Target</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungspunkt; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation zu Abrocitinib und sind in Übereinstimmung mit den genannten Leistungen gemäß Tragender Gründe des G-BA zum Beschluss zu Abrocitinib vom 02.02.2022 (1, 9). Die Kosten der GKV-Leistungen sind dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog mit Stand 1. Quartal 2024 entnommen (6).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (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 3-19: 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			
Abrocitinib	Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	1. Jahr:	
		Quantitative Bestimmung einer <i>in vitro</i> Interferon-gamma Freisetzung nach <i>ex vivo</i> Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für <i>Mycobacterium tuberculosis-complex</i> (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
		Thoraxröntgenaufnahme (GOP 34241)	17,42 €
		HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
		HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
		HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
		HBV-DNA (GOP 32823)	89,50 €
		Gesamt	181,82 €
		Folgejahre:	
Keine	-		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dupilumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Keine	-
BCG: <i>Bacille-Calmette-Guérin</i> ; bzw.: Beziehungsweise; CFP: <i>Culture Filtrate Protein</i> ; DNA: Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>); ESAT: <i>Early Secretory Antigenic Target</i> ; etc.: <i>et cetera</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungspunkt; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV: Hepatitis-B-Virus			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: 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					
Abrocitinib	Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	100 mg Dosierung (1. Jahr)			
		16.236,92 €	181,82 €	0,00 €	16.418,74 €
		100 mg Dosierung (Folgejahre)			
		16.236,92 €	0,00 €	0,00 €	16.236,92 €
		200 mg Dosierung (1. Jahr)			
		18.976,43 €	181,82 €	0,00 €	19.158,25 €
200 mg Dosierung (Folgejahre)					
		18.976,43 €	0,00 €	0,00 €	18.976,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	1. Jahr (200 mg bzw. 300 mg Dosierung)			
		17.000,91 € ^a	0,00 €	0,00 €	17.000,91 €
		Folgejahre (200 mg bzw. 300 mg Dosierung)			
		16.373,57 € ^b	0,00 €	0,00 €	16.373,57 €
a: Berechnung auf Basis von 27,1 Behandlungen/ Jahr und ungerundeten Packungen b: Berechnung auf Basis von 26,1 Behandlungen/ Jahr und ungerundeten Packungen bzw.: Beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm					

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.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist eine Behandlung mit Abrocitinib im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, bei aktiven, schwerwiegenden systemischen Infektionen, einschließlich Tuberkulose (TB, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), bei schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation), sowie bei Schwangerschaft und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation) nicht angezeigt (1).

Therapieabbrüche

Derzeit existieren keine Daten zu Therapieabbrüchen von Abrocitinib aus dem Versorgungsalltag. Daher wurden nachfolgend Therapieabbrüche aufgrund von UE in den klinischen Studien zu Abrocitinib herangezogen. Bei Patient:innen unter 200 mg Abrocitinib traten Therapieabbrüche aufgrund von UE bei 9 von 362 Patient:innen (2,5 %) (Studie JADE DARE) und 2 von 94 Patient:innen (2,1 %) (Studie JADE TEEN) auf (siehe Modul 4 A).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlung von Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD mit Abrocitinib regelhaft ambulant erfolgt. Der Anteil der stationär behandelten Patient:innen kann demnach als vernachlässigbar gering betrachtet werden.

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

Eine seriöse und fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und Änderungen der Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Patient:innen, welche im Versorgungsalltag mit Abrocitinib behandelt werden, unter der Größe der Zielpopulation liegt.

AD verursacht insbesondere in der vulnerablen Lebensphase der Adoleszenz großen Leidensdruck. Symptome wie Juckreiz können zu Schlafstörungen führen und sich negativ auf das psychische Wohlbefinden, die Schulleistungen, die sozialen Interaktionen, die Freizeitgestaltung und die Ausbildungs- bzw. Berufswahl auswirken (10–15). Die orale Verabreichung von Abrocitinib erfüllt nicht nur den Wunsch der Patient:innen nach einfacher Anwendung (16, 17), sondern ist auch hinsichtlich der Versorgungsanteile von Vorteil. Für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD gaben 30 % aller Ärzt:innen und 44 % der Dermatolog:innen an, dass sie orale JAK-Inhibitoren mit hoher Wahrscheinlichkeit verschreiben würden (18).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zu Behandlungsmodus, Anzahl und Dauer der Behandlung sowie zur Dosierung basieren auf den jeweiligen aktuell gültigen Fachinformationen (1–3).

Die Packungspreise wurden der Lauer-Tab. mit Stand 15.02.2024 entnommen (4, 5).

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beruhen auf den Angaben der jeweiligen aktuell gültigen Fachinformationen, den tragenden Gründen des G-BA zum Beschluss von Abrocitinib vom 07.07.2022 und dem EBM-Katalog mit Stand 1. Quartal 2024 (1–3, 6, 9).

Den Jahrestherapiekosten wurden eigene Berechnungen zugrunde gelegt (19).

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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: März 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 11.04.2024].
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: August 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 15.02.2024].
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: August 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 15.02.2024].
4. Lauer-Fischer. Abrocitinib. Preis- und Produktstand 15.02.2024. 2024. Verfügbar unter: <https://lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. [Zugriff am: 15.02.2024].
5. Lauer-Fischer. Dupilumab. Preis- und Produktstand 15.02.2024. 2024. Verfügbar unter: <https://lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. [Zugriff am: 15.02.2024].
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf. [Zugriff am: 19.01.2024].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Vom 17. Mai 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.12.2023].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre): Vom 20. Februar 2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.02.2024].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Abrocitinib (Atopische Dermatitis): Vom 7. Juli 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8636/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.02.2024].

10. Chernyshov PV. Stigmatization and self-perception in children with atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016; 9):159–66. doi:10.2147/CCID.S91263.
11. Nørreslet LB, Ebbenhøj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2018; 32(1):23–38. doi:10.1111/jdv.14523.
12. Radon K, Nowak D, Vogelberg C, Ruëff F. Career Advice for Young Allergy Patients. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113(31-32):519–24. doi:10.3238/arztebl.2016.0519.
13. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 74(3):491–8. doi:10.1016/j.jaad.2015.10.043.
14. Werfel T, Ott H. S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027). 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf. [Zugriff am: 15.02.2024].
15. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006; 118(1):226–32. doi:10.1016/j.jaci.2006.02.031.
16. Boeri M, Sutphin J, Hauber B, Cappelleri JC, Romero W, Di Bonaventura M. Quantifying patient preferences for systemic atopic dermatitis treatments using a discrete-choice experiment. *The Journal of dermatological treatment*. 2020; 0(0):1–10. doi:10.1080/09546634.2020.1832185.
17. Stewart KD, Johnston JA, Matza LS, Curtis SE, Havel HA, Sweetana SA, Gelhorn HL. Preference for pharmaceutical formulation and treatment process attributes. *Patient preference and adherence*. 2016; 10):1385–99. doi:10.2147/PPA.S101821.
18. Ammouy A, Ameen A, El Sayed MH, Al-Khenaizan S, Hassan N, Ghoubar M. Patterns of Clinical Management of Atopic Dermatitis: A Survey of Three Physician Specialties in the Middle East. *Dermatology and therapy*. 2023; 13(3):769–85. doi:10.1007/s13555-023-00891-6.
19. Pfizer Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Fachinformation zu Abrocitinib (1).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von AD verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 100 mg oder 200 mg einmal täglich, basierend auf den patientenindividuellen Merkmalen:

- Eine Anfangsdosis von 100 mg einmal täglich wird bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Spricht der Patient nicht ausreichend auf 100 mg einmal täglich an, kann die Dosis auf 200 mg einmal täglich erhöht werden.
- Eine Dosis von 200 mg einmal täglich kann bei Patienten angezeigt sein, die kein erhöhtes Risiko für VTE, MACE und maligne Erkrankungen bei hoher Krankheitslast haben, oder bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf 100 mg einmal täglich. Sobald die Erkrankung unter Kontrolle ist, sollte die Dosis auf 100 mg einmal täglich reduziert werden. Bleibt die Erkrankung nach Dosisreduktion nicht unter Kontrolle, kann eine erneute Behandlung mit 200 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden. Bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit einem Körpergewicht von 25 kg bis < 59 kg beträgt die empfohlene Anfangsdosis 100 mg einmal täglich. Spricht der Patient nicht ausreichend auf eine Dosierung von 100 mg einmal täglich an, kann die Dosis auf 200 mg einmal täglich erhöht werden. Bei Jugendlichen, die mindestens 59 kg wiegen, kann eine Anfangsdosis von 100 mg oder 200 mg einmal täglich angezeigt sein.

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis für die Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, bei denen nach 24 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Cibinco® kann allein oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei AD angewendet werden.

Überwachung der Laborwerte

Tabelle 3-21: Laborkontrollen und Routine-Überwachung

Laborkontrollen	Routineüberwachung	Maßnahme
Großes Blutbild, einschließlich Thrombozytenzahl, absolute Lymphozytenzahl (<i>absolute lymphocyte count</i> , ALC), absolute Neutrophilenzahl (<i>absolute neutrophil count</i> , ANC) und Hämoglobin (Hb)	Vor Behandlungsbeginn, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung	Thrombozyten: Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ beträgt.
		Absolute Lymphozytenzahl (ALC): Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn die $\text{ALC} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald die ALC wieder über diesem Wert liegt. Wird der genannte Wert bestätigt, sollte die Behandlung beendet werden.
		Absolute Neutrophilenzahl (ANC): Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn die $\text{ANC} < 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald die ANC wieder über diesem Wert liegt.
		Hb: Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ beträgt, und kann erneut begonnen werden, sobald das Hb wieder über diesem Wert liegt.
Lipidparameter	Vor Behandlungsbeginn, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach je nach Risiko des Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen und entsprechend den klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie	Die Patienten sollten entsprechend den klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie überwacht werden.
ALC: Absolute Lymphozytenzahl (<i>Absolute Lymphocyte Count</i>); ANC: Absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count</i>); g: Gramm; dl: Deziliter; Hb: Hämoglobin; mm^3 : Kubikmillimeter		

Behandlungsbeginn

Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, einer absoluten Lymphozytenzahl von $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, einer absoluten Neutrophilenzahl von $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ oder einem Hämoglobinwert von $< 10 \text{ g/dl}$ sollte eine Therapie nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Behandlungsunterbrechung

Wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion, Sepsis oder opportunistischen Infektion kommt, sollte eine Behandlungsunterbrechung in Betracht gezogen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Eine Behandlungsunterbrechung kann aufgrund von Laborwertveränderungen erforderlich werden, wie in Tabelle 3-21 beschrieben.

Auslassen einer Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollten Patienten angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen, es sei denn, es bleiben weniger als 12 Stunden bis zur nächsten vorgesehenen Dosis. In diesem Fall sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen werden. Anschließend sollte die Einnahme zu den regulär geplanten Zeitpunkten fortgesetzt werden.

Wechselwirkungen

Bei Patienten, die eine duale Therapie mit starken CYP2C19-Inhibitoren und mäßigen CYP2C9-Inhibitoren oder starke CYP2C19-Inhibitoren als Monotherapie erhalten (z. B. Fluvoxamin, Fluconazol, Fluoxetin und Ticlopidin), sollte die empfohlene Dosis um die Hälfte auf 100 mg bzw. 50 mg 1-mal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Eine gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken Induktoren der Enzyme CYP2C19/CYP2C9 (z. B. Rifampicin, Apalutamid, Efavirenz, Enzalutamid, Phenytoin) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Bei Patienten, die säurereduzierende Mittel (z. B. Antazida, Protonenpumpenhemmer und H₂-Rezeptorantagonisten) erhalten, ist eine Dosis von 200 mg Abrocitinib einmal täglich in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung, d. h. einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*Estimated Glomerular Filtration rate*, eGFR) von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 ml/min bis < 60 ml/min) sollte die empfohlene Dosis Abrocitinib um die Hälfte auf 100 mg bzw. 50 mg 1-mal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 50 mg 1-mal täglich. Die Tageshöchstdosis beträgt 100 mg (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Abrocitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) unter Nierenersatztherapie nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (*Child-Pugh*-Klasse A) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse C) ist Abrocitinib kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter beträgt die empfohlene Dosis 100 mg 1-mal täglich (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cibinqo[®] bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel wird 1-mal täglich unabhängig von den Mahlzeiten ungefähr zur selben Tageszeit eingenommen.

Bei Patienten, die unter Übelkeit leiden, kann die Einnahme der Tabletten mit einer Mahlzeit die Übelkeit verringern.

Die Tabletten sollten unzerkaut mit Wasser eingenommen werden. Sie sollten nicht geteilt, zerkleinert oder gekaut werden, da solche Arten der Anwendung nicht in klinischen Studien untersucht wurden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- aktive, schwerwiegende systemische Infektionen, einschließlich Tuberkulose (TB, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
- schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei folgenden Patienten sollte Abrocitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:

- Patienten im Alter von 65 Jahren und älter
- Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie aktuelle oder ehemalige Langzeitraucher)

- Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. bestehende Malignome oder maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte)

Infektionen/ schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die mit Abrocitinib behandelt wurden, wurden schwerwiegende Infektionen berichtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen in klinischen Studien waren Herpes simplex, Herpes zoster und Pneumonie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Da bei älteren und Diabetes-Patienten generell eine höhere Inzidenz für Infektionen vorliegt, ist bei der Behandlung von älteren Patienten und Patienten mit Diabetes Vorsicht geboten. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte Abrocitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einer aktiven, schweren systemischen Infektion darf die Behandlung nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Risiken und Nutzen der Behandlung sollten vor der Behandlung/ Beginn der Anwendung mit Abrocitinib abgewogen werden bei Patienten:

- mit chronischer oder rezidivierender Infektion
- die Tuberkulose ausgesetzt waren
- mit schwerwiegender oder opportunistischer Infektion in der Vorgeschichte
- die sich in Gebieten mit endemischer TB oder endemischen Mykosen aufgehalten oder diese bereist haben
- mit Grunderkrankungen, die sie für eine Infektion prädisponieren können.

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Abrocitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion überwacht werden. Ein Patient, der während der Behandlung eine neue Infektion entwickelt, sollte umgehend einer umfassenden diagnostischen Untersuchung unterzogen werden. Eine geeignete antimikrobielle Therapie sollte eingeleitet werden. Der Patient sollte engmaschig überwacht und die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, wenn der Patient nicht auf die Standardtherapie anspricht.

Tuberkulose

In klinischen Studien mit Abrocitinib wurden Fälle von Tuberkulose (TB) beobachtet. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung auf Tuberkulose getestet werden. In Regionen mit stark endemischer TB sollten jährliche Vorsorgeuntersuchungen auf TB in Betracht gezogen werden. Abrocitinib darf Patienten mit aktiver TB nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei Patienten mit neu diagnostizierter oder zuvor unbehandelter latenter TB sollte vor der Einleitung der Behandlung eine vorbeugende Therapie der latenten TB begonnen werden.

Virusreaktivierung

Virusreaktivierungen, einschließlich Fälle der Reaktivierung von Herpes-Viren (z. B. Herpes zoster, Herpes simplex), wurden in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Rate der Herpes-zoster-Infektionen war höher bei Patienten, die mit 200 mg behandelt wurden, die 65 Jahre oder älter waren, die Herpes zoster in der Krankengeschichte hatten, die eine bestätigte ALC von $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ vor dem Ereignis hatten und bei Patienten, die schwere AD zu Studienbeginn hatten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Falls ein Patient eine Herpes-zoster-Infektion entwickelt, sollte erwogen werden die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn und während der Therapie sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Patienten mit nachweislich aktiver Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion (Nachweis einer Hepatitis-C-Infektion mittels *Polymerase Chain Reaction*, PCR) waren von den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten, die für Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen negativ und für Hepatitis-B-Kern-Antikörper und für Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörper positiv waren, wurden auf Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNA getestet. Patienten mit HBV-DNA-Werten oberhalb der unteren Quantifizierungsgrenze (*lower limit of quantification*, LLQ) wurden ausgeschlossen. Bei Patienten ohne Nachweis von HBV-DNA oder Werten unterhalb der LLQ konnte die Behandlung unter Überwachung der HBV-DNA eingeleitet werden. Falls HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren.

Impfungen

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen bei Patienten unter Behandlung mit Abrocitinib vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen sollte während oder unmittelbar vor der Behandlung vermieden werden. Vor Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel wird empfohlen, bei allen Patienten alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den geltenden Impfempfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen. Dies gilt auch für prophylaktische Herpes-zoster-Impfungen.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Bei Patienten, die Abrocitinib erhielten, wurden tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

In einer großen randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die 50 Jahre und älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde bei Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängige höhere Rate an VTE, einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE), beobachtet.

Bei einer Dosierung von 200 mg Abrocitinib wurde im Vergleich zu 100 mg Abrocitinib eine erhöhte Rate von VTE beobachtet.

Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation „Schwerwiegende unerwünschte

kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ und „Maligne Erkrankungen“) sollte Abrocitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit anderen bekannten VTE-Risikofaktoren als solche für kardiovaskuläre oder maligne Erkrankungen sollte Abrocitinib mit Vorsicht angewendet werden. VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Risikofaktoren für maligne Erkrankungen sind, umfassen VTE in der Vorgeschichte, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung.

Patienten sollten während der Behandlung mit Abrocitinib regelmäßig untersucht werden, um das VTE-Risiko neu zu bewerten.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen von VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Abrocitinib unabhängig von der Dosierung abzusetzen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Bei Patienten, die Abrocitinib erhielten, wurden schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) beobachtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die 50 Jahre und älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde bei Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE), definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Daher sollte Abrocitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei aktuellen oder ehemaligen Langzeitrauchern und bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Vorgeschichte nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Maligne Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs [non-melanoma skin cancer, NMSC])

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Abrocitinib, erhielten, wurden Lymphome und andere maligne Erkrankungen berichtet.

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die 50 Jahre und älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde bei Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Inzidenz von malignen Erkrankungen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphomen und nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC), beobachtet.

Bei einer Dosierung von 200 mg Abrocitinib wurde im Vergleich zu 100 mg Abrocitinib eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs, NMSC) beobachtet.

Abrocitinib sollte nur dann bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei aktuellen oder ehemaligen Langzeitrauchern bzw. bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. bestehende Malignome oder maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte) angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Bei Patienten, die Abrocitinib erhielten, wurden Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) berichtet. Bei allen Patienten, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen.

Hämatologische Anomalien

Eine bestätigte absolute Lymphozytenzahl von $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ und Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ wurden bei weniger als 0,5 % der Patienten in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, einer absoluten Lymphozytenzahl von $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, einer absoluten Neutrophilenzahl von $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ oder einem Hämoglobinwert von $< 10 \text{ g/dl}$ sollte eine Therapie mit Abrocitinib nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Das große Blutbild sollte 4 Wochen nach Einleitung der Therapie und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung kontrolliert werden (siehe Tabelle 3-21).

Lipide

Dosisabhängige Erhöhungen der Blutlipidwerte wurden bei mit Abrocitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Lipidparameter sollten etwa 4 Wochen nach Beginn der Therapie und anschließend entsprechend dem Risiko des Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen überprüft werden (siehe Tabelle 3-21). Die Auswirkungen dieser Lipidwerterhöhungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht. Patienten mit abnormalen Lipidparametern sollten aufgrund der bekannten kardiovaskulären Risiken in Zusammenhang mit einer Hyperlipidämie weiter überwacht und entsprechend den klinischen Leitlinien behandelt werden.

Ältere Patienten

Das bei älteren Patienten beobachtete Sicherheitsprofil war dem der erwachsenen Population ähnlich, mit folgenden Ausnahmen: Ein höherer Anteil von Patienten ab einem Alter von 65 Jahren brach die klinischen Studien ab und hatte im Vergleich zu jüngeren Patienten häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen. Patienten ab einem Alter von 65 Jahren entwickelten häufiger niedrige Thrombozyten- und absolute Lymphozytenzahlen. Die Inzidenzrate von Herpes zoster war bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren höher als bei jüngeren Patienten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zu Patienten über einem Alter von 75 Jahren liegen begrenzte Daten vor.

Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

Angesichts des erhöhten Risikos für MACE, maligne Erkrankungen, schwerwiegende Infektionen und Mortalität jeglicher Ursache, das in einer großen randomisierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter beobachtet wurde, sollte Abrocitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Immundefizienz und Immunsuppressiva

Patienten mit Immundefizienzstörungen oder Verwandten ersten Grades mit erblicher Immundefizienz waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Zu solchen Patienten liegen keine Daten vor.

Die Kombination mit biologischen Immunmodulatoren, starken Immunsuppressiva wie z. B. Ciclosporin oder anderen JAK-Inhibitoren wurde nicht untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung mit Abrocitinib wird nicht empfohlen, da das Risiko für eine additive Immunsuppression nicht ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Bestandteile***Lactose-Monohydrat***

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik (PK) von Abrocitinib durch andere Arzneimittel***

Abrocitinib wird vorwiegend über die Enzyme CYP2C19 und CYP2C9 und in geringerem Maße über die Enzyme CYP3A4 und CYP2B6 metabolisiert. Die aktiven Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden und sind Substrate des organischen Anionentransporters 3 (OAT3). Daher können sich Arzneimittel, die Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme und Transporter sind, auf die Exposition gegenüber Abrocitinib und/ oder seinen aktiven Metaboliten auswirken. Entsprechende Dosisanpassungen werden in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP2C19/CYP2C9-Inhibitoren

Wenn 100 mg Abrocitinib zusammen mit Fluvoxamin (einem starken CYP2C19- und mittelstarken CYP3A-Inhibitor) oder Fluconazol (einem starken CYP2C19- und mittelstarken CYP2C9- und CYP3A-Inhibitor) gegeben wurde, erhöhte sich die Abrocitinib-Wirkstoffexposition (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) um jeweils 91 % bzw. 155 % im Vergleich zu einer alleinigen Gabe (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit CYP2C19/CYP2C9-Induktoren

Eine Anwendung von 200 mg Abrocitinib nach mehreren Dosen Rifampicin, einem starken Induktor von CYP-Enzymen, führte zu einer Verringerung der Abrocitinib-Wirkstoffexposition um etwa 56 % (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit OAT3-Inhibitoren

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von 200 mg Abrocitinib mit dem OAT3-Inhibitor Probenecid erhöhte sich die Abrocitinib-Wirkstoffexposition um etwa 66 %. Dies ist nicht klinisch signifikant und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von 200 mg Abrocitinib mit 40 mg Famotidin (einem H₂-Rezeptor-Antagonisten) verringerte sich die Abrocitinib-Wirkstoffkonzentration um etwa 35 %. Die Auswirkungen einer Erhöhung des pH-Werts im Magen durch Antazida oder Protonenpumpenhemmer (Omeprazol) auf die Pharmakokinetik von Abrocitinib wurden nicht untersucht und könnten ähnlich sein wie bei Famotidin. Die höhere Tagesdosis von 200 mg sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die den pH-Wert des Magens erhöhen, da diese die Wirksamkeit von Abrocitinib verringern können.

Mögliche Beeinflussung der PK anderer Arzneimittel durch Abrocitinib

In Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva (z. B. Ethinylestradiol/ Levonorgestrel) wurden keine klinisch signifikanten Wirkungen von Abrocitinib beobachtet.

In vitro ist Abrocitinib ein Inhibitor des P-Glykoproteins (P-gp). Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Dabigatranetexilat (ein P-gp-Substrat) mit einer Einzeldosis von 200 mg Abrocitinib erhöhten sich die *Area Under the Concentration-time Curve from Time Zero Extrapolated to Infinity* (AUC_{inf}) und *Maximum Observed Plasma Concentration* (C_{max}) von Dabigatran um etwa 53 % bzw. 40 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung. Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Abrocitinib und Dabigatran ist Vorsicht geboten. Die Auswirkungen von Abrocitinib auf die Pharmakokinetik anderer P-gp-Substrate wurden nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, da sich die Konzentration von P-gp-Substraten mit engem therapeutischem Index, wie z. B. Digoxin, erhöhen könnte.

In vitro inhibiert Abrocitinib das CYP2C19-Enzym. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Abrocitinib 200 mg einmal täglich mit einer Einzeldosis Omeprazol 10 mg erhöhten sich die AUC_{inf} und die C_{max} von Omeprazol um ca. 189 % bzw. 134 %. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Abrocitinib ein mäßig starker Inhibitor des CYP2C19-Enzyms ist. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Abrocitinib mit Arzneimitteln mit engem therapeutischen Index, die hauptsächlich durch das CYP2C19-Enzym metabolisiert werden (z. B. S-Mephenytoin und Clopidogrel). Bei anderen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch das CYP2C19-Enzym metabolisiert werden, kann eine Dosisanpassung entsprechend der

jeweiligen Produktinformation erforderlich sein (z. B. Citalopram, Clobazam, Escitalopram und Selumetinib).

Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Abrocitinib 200 mg einmal täglich mit einer Einzeldosis Koffein 100 mg erhöhte sich die AUC_{inf} von Koffein um 40 % ohne Auswirkungen auf die C_{max} . Dies weist darauf hin, dass Abrocitinib ein leichter Inhibitor des Enzyms CYP1A2 ist. Es kann keine allgemeine Dosisanpassung empfohlen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung und für 1 Monat nach der letzten Dosis Cibinqo® eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Frauen sollte zudem geraten werden, für eine entsprechende Schwangerschaftsplanung und -verhütung zu sorgen.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Abrocitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten sich unter Abrocitinib embryofetale Letalität und Skelettveränderungen bei den Feten trächtiger Ratten und Kaninchen. Bei Ratten gab es zudem Auswirkungen auf die Geburt und peri-/ postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Cibinqo® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Abrocitinib in die Muttermilch übergeht und ob sich das Arzneimittel auf den gestillten Säugling oder die Milchproduktion auswirkt. Abrocitinib ging in die Muttermilch laktierender Ratten über. Ein Risiko für Neugeborene/ Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden und Cibinqo® ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Basierend auf den Ergebnissen bei Ratten, könnte die Einnahme von Cibinqo® bei Frauen im gebärfähigen Alter zu einer vorübergehenden Verminderung der Fertilität führen. Die Auswirkungen auf die weibliche Fertilität bei Ratten waren 1 Monat nach Beendigung der peroralen Verabreichung von Abrocitinib reversibel (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang IIb des *European Public Assessment Report* (EPAR) (Stand April 2024) übernommen (2).

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Die folgende Beschreibung wurde dem EPAR sowie Annex II Punkt D des EPAR zu Cibinqo® entnommen (2, 3).

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (2).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von Abrocitinib in jedem Mitgliedsstaat muss der MAH mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Ziel des Schulungsprogramms ist die Aufklärung über die Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit dem Arzneimittel, einschließlich Infektionen (einschließlich Herpes zoster und schwerwiegende und opportunistische Infektionen), venöse, thromboembolische Ereignisse (VTE), Malignität, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) und embryofetale Toxizität nach Exposition *in utero*.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Abrocitinib in Verkehr gebracht wird, allen medizinischen Fachkräften und Patienten/ Betreuer, die Abrocitinib voraussichtlich verordnen, ausgeben oder anwenden, das folgende Schulungsmaterial zugänglich gemacht bzw. zur Verfügung gestellt wird:

Das Schulungsmaterial für Ärzte sollte enthalten:

- Die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
- Die Packungsbeilage
- Die Verordner-Broschüre
- Den Patientenpass

Die Verordner-Broschüre muss folgende Kernelemente enthalten:

- Ergänzung eines Abschnitts über Abrocitinib, der Indikation und Dosierung beschreibt.
- Formulierungen für Ärzte, um Patienten die Bedeutung des Patientenpasses aufzuzeigen.
- Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter
 - Formulierungen zur Verdeutlichung des Risikos bei diesen Patienten und der Anwendung der 100 mg-Dosierung.
- *Infektionen (einschließlich Herpes zoster sowie schwerwiegende und opportunistische Infektionen)*
 - Hinweis darauf, dass Cibinqo[®] nicht bei Patienten mit aktiven schwerwiegenden systemischen Infektionen angewendet werden darf.
 - Formulierungen zum Infektionsrisiko während der Behandlung mit Cibinqo[®].
 - Angaben dazu, wie das Infektionsrisiko durch spezifische klinische Maßnahmen verringert werden kann (Welche Laborparameter bei der Einleitung der Behandlung mit Cibinqo[®] erhoben werden sollen, TB-Screening, Screening auf Hepatitis B und C, Immunisierung von Patienten gemäß lokaler Leitlinien und vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Cibinqo[®], wenn eine Infektion nicht auf die Standardtherapie anspricht, bis die Infektion abgeklungen ist).
 - Hinweis, dass die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen während oder unmittelbar vor der Behandlung mit Cibinqo[®] zu vermeiden ist, zusammen mit Beispielen für attenuierte Lebendimpfstoffe.
 - Formulierungen, dass Risikofaktoren für Infektionen, einschließlich Alter und Diabetes, bei der Verordnung von Abrocitinib berücksichtigt werden sollten.
- *VTE*
 - Formulierungen zur Beschreibung des Risikos für VTE während der Behandlung mit Cibinqo[®].
 - Beispiele für Risikofaktoren, die das Risiko für VTE für den Patienten erhöhen können, und bei denen bei der Anwendung von Abrocitinib Vorsicht geboten ist.

- Formulierungen, dass das VTE-Risiko der Patienten regelmäßig neu bewertet werden sollte.
- Formulierungen zur Reaktion auf ein Auftreten von klinischen Hinweisen auf VTE, einschließlich einer sofortigen Beurteilung und der Notwendigkeit des Absetzens von Cibinqo®.
- *Maligne Erkrankungen*
 - Formulierungen, dass Abrocitinib bei Patienten mit einem hohen Risiko für maligne Erkrankungen nur dann angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen, mit Beispielen für Hochrisikopatienten.
 - Erinnerung an die Notwendigkeit regelmäßiger Hautuntersuchungen bei Patienten.
- *MACE*
 - Formulierungen, dass Abrocitinib bei Patienten mit einem hohen Risiko für MACE nur dann angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen, mit Beispielen für Hochrisikopatienten.
 - Formulierung zur erforderlichen Überwachung der Lipide vor Einleitung der Behandlung, nach 4 Wochen Therapie und anschließend gemäß klinischen Leitlinien. Die Behandlung abweichender Lipidwerte sollte gemäß klinischer Leitlinien erfolgen.
- *Embryofetale Toxizität nach Exposition in utero*
 - Formulierung zum Vorliegen keiner oder begrenzter Daten zur Anwendung von Cibinqo® bei Schwangeren
 - Angaben zur Verringerung des Expositionsrisikos während der Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter auf der Grundlage der folgenden Faktoren: Cibinqo® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und für einen Monat nach dem Ende der peroralen Einnahme von Cibinqo® eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu informieren, wenn eine Schwangerschaft vermutet oder bestätigt wird.

Das Informationspaket für Patienten sollte enthalten:

- Die Packungsbeilage
- Den Patientenpass
- Der Patientenpass muss folgende Kernelemente enthalten:
 - Kontaktangaben des Verordners von Cibinqo®

- Hinweis, dass der Patientenpass zu jeder Zeit mitgeführt und Ärzten, die an der Behandlung des Patienten beteiligt sind, gezeigt werden muss (d. h. anderen Ärzten als dem Verordner von Cibinqo[®], Ärzten in der Notaufnahme usw.)
- Formulierungen zur Beschreibung von Cibinqo (d. h. was es ist und wofür es angewendet wird)
- Risiko für Infektionen:
 - Beschreibung von Anzeichen/ Symptomen von Infektionen, die der Patient kennen muss, sodass er sich an seinen Arzt wenden kann
 - Hinweis für Patienten und behandelnde Ärzte zum Risiko einer Impfung mit Lebendimpfstoffen, wenn diese unmittelbar vor und während der Behandlung mit Cibinqo[®] angewendet werden - mit Beispielen für Lebendimpfstoffe
- Risiko für Blutgerinnsel in den Venen oder in der Lunge:
 - Beschreibung von Anzeichen/ Symptomen von Blutgerinnseln in den Venen (tiefe Venenthrombose) oder in der Lunge (Lungenembolie), die der Patient kennen muss, sodass er sich sofort an einen Arzt wenden kann
- Risiko für Herzerkrankungen:
 - Beschreibung von Anzeichen/Symptomen von Herzerkrankungen, die der Patient kennen muss, sodass er sich an seinen Arzt wenden kann.
- Erinnerung an das Krebsrisiko. Bezüglich Hautkrebs Erinnerung an die Notwendigkeit, den Arzt zu informieren, wenn der Patient neue Hautwucherungen bemerkt.
- Zielgerichtete Beschreibung von Risiken, die der Patient und die an seiner Behandlung beteiligten Ärzte kennen sollten, einschließlich:
 - Notwendigkeit von Laborkontrollen, einschließlich erhöhter Cholesterinspiegel

Erinnerung an die Verwendung von Verhütungsmitteln, dass Cibinqo[®] während der Schwangerschaft kontraindiziert ist und dass die Patientin den behandelnden Arzt benachrichtigen soll, wenn sie während der Einnahme von Cibinqo[®] schwanger wird.

Tabelle 3-22: Abrocitinib RMP – Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Venöse thromboembolische Ereignisse	Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation	Verordner-Broschüre Patientenpass Direct Healthcare Professional Communication
Herpes zoster	Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation	Verordner-Broschüre Patientenpass Direct Healthcare Professional Communication
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwerwiegende und opportunistische Infektionen	Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation	Verordner-Broschüre Patientenpass Direct Healthcare Professional Communication
Maligne Erkrankungen, mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs	Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation	Verordner-Broschüre Patientenpass Direct Healthcare Professional Communication
Nicht-melanozytärer Hautkrebs	Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation	Verordner-Broschüre Patientenpass Direct Healthcare Professional Communication
MACE (schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse)	Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation	Verordner-Broschüre Patientenpass Direct Healthcare Professional Communication
Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse	Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation	Keine
Gastrointestinale Perforation	Abschnitt 4.2 der Fachinformation	Keine
Embryofetale Toxizität nach Exposition <i>in utero</i>	Abschnitte 4.3 und 4.6 der Fachinformation	Verordner-Broschüre Patientenpass
Beeinträchtigung des Knochenwachstums und der Knochenentwicklung bei <i>Off-Label</i> -Anwendung bei pädiatrischen Patienten < 12 Jahre	Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation	Keine
Frakturen	Abschnitt 4.2 und 5.3 der Fachinformation	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Fehlende Informationen		
Langzeitsicherheit ^a	Keine	Keine
Langzeitsicherheit bei Jugendlichen ^b	Keine	Keine
a: Patienten \geq 18 Jahre b: Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren LE: Lungenembolie; MACE: Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>); RMP: Risikomanagement-Plan		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Die Angaben in Abschnitt 3.4 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation, der EPAR-Product Information sowie dem EPAR-Public Assessment Report zu Abrocitinib entnommen (1–3).

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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Cibinco® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: März 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 11.04.2024].
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Public Assessment report: Cibinco. International non-proprietary name: Abrocitinib. Procedure No. EMEA/H/C/005452/0010. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cibinco-h-c-005452-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 11.04.2024].
3. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Public Assessment report: Cibinco. Product Information: Anhänge I - III. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/cibinco-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 11.04.2024].

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

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

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

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung des Patienten	Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Abrocitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion überwacht werden. (S. 2, Abschnitt 4.4.)	Ja
2	Antimikrobielle Therapie	Ein Patient, der während der Behandlung eine neue Infektion entwickelt, sollte umgehend einer umfassenden diagnostischen Untersuchung unterzogen werden. Eine geeignete antimikrobielle Therapie sollte eingeleitet werden. (S. 2, Abschnitt 4.4.)	Ja

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)
3	Screening auf TB	Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung auf Tuberkulose (TB) getestet werden. (S. 2, Abschnitt 4.4.)	Ja
4	Jährliches Screening auf TB	In Regionen mit stark endemischer TB sollten jährliche Vorsorgeuntersuchungen auf TB in Betracht gezogen werden. (S. 2, Abschnitt 4.4.)	Nein
5	Screening auf Virushepatitis	Vor Beginn und während der Therapie sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden. (S. 2, Abschnitt 4.4.)	Ja
6	Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)	Patienten sollten während der Behandlung mit Abrocitinib regelmäßig untersucht werden, um das VTE-Risiko neu zu bewerten. Patienten mit Anzeichen und Symptomen von VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Abrocitinib unabhängig von der Dosierung abzusetzen. (S. 3, Abschnitt 4.4.)	Nein
7	Regelmäßige Hautuntersuchungen	Bei allen Patienten, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen. (S. 3, Abschnitt 4.4.)	Nein
8	Großes Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl, absolute Lymphozytenzahl (<i>absolute lymphocyte count</i> , ALC), absolute Neutrophilenzahl (<i>absolute neutrophil count</i> , ANC) und Hämoglobin (Hb) (siehe Tabelle 1 in der Fachinformation)	Vor Behandlungsbeginn, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung. (S. 1, Abschnitt 4.2) Das große Blutbild sollte 4 Wochen nach Einleitung der Therapie und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung kontrolliert werden. (S. 3, Abschnitt 4.4.)	Ja
9	Lipidparameter (siehe Tabelle 1 in der Fachinformation)	Vor Behandlungsbeginn, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach je nach Risiko des Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen und	Ja

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)
		<p>entsprechend den klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie. (S. 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>Die Lipidparameter sollten etwa 4 Wochen nach Beginn der Therapie und anschließend entsprechend dem Risiko des Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen überprüft werden. Patienten mit abnormalen Lipidparametern sollten aufgrund der bekannten kardiovaskulären Risiken in Zusammenhang mit einer Hyperlipidämie weiter überwacht und entsprechend den klinischen Leitlinien behandelt werden. (S. 3, Abschnitt 4.4.)</p>	
<p>ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; etc.: Et cetera; Hb: Hämoglobin; TB: Tuberkulose; VTE: Venöse thromboembolische Ereignisse</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Abrocitinib hat den Stand von März 2024 (1).

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

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

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

Es wurde die EBM-Version vom 1. Quartal 2024 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 Patientenpopulationen.

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: März 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 11.04.2024].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf. [Zugriff am: 19.01.2024].