

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Baricitinib (Olumiant®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Atopische Dermatitis - Patienten, für die eine
dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht
angezeigt ist*

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

Stand: 16.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	100
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	101
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	9
Tabelle 3-2: Abgrenzung dauerhaft/kontinuierlich von nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischer Therapien in der atopischen Dermatitis.....	13
Tabelle 3-3: Kriterien für die Diagnose der atopischen Dermatitis	26
Tabelle 3-4: Schwellenwerte für die Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis	28
Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl erwachsener Patienten mit diagnostizierter atopischer Dermatitis in Deutschland.....	38
Tabelle 3-6: Anteile der Patienten nach Schweregrad der atopischen Dermatitis basierend auf unterschiedlichen Messinstrumenten	41
Tabelle 3-7: Prognose der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen.....	44
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation a	48
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	75
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	77
Tabelle 3-19: Unerwünschte Ereignisse.....	89
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC	94
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	102

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung einer Auswahl von Schlüsselfaktoren der Entzündungsreaktion in der Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis.	22
Abbildung 3-2: Suszeptibilitätsloci kategorisiert nach Funktion	24
Abbildung 3-3: Stufentherapie der atopischen Dermatitis	31
Abbildung 3-4: Prävalenz der atopischen Dermatitis nach Altersgruppe und Geschlecht	39
Abbildung 3-5: Inzidenz der atopischen Dermatitis nach Altersgruppe und Geschlecht	40
Abbildung 3-6: Verhalten von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zur Kontrolle ihrer Symptome über die Zeit	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALC	Absolute Lymphozytenzahl
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Codes	Kodierungen nach dem anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BCG	Bacille-Calmette-Guérin
BSA	Body Surface Area
CFP	Culture Filtrate Protein
DDD	Defined Daily Dose
DEGS1	Erste Erhebungswelle der bevölkerungsbasierten Studie des Robert Koch-Instituts zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DRG	Diagnosis Related Groups
EASI	Eczema Area Severity Index
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESAT	Early Secretory Antigenic Target
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBV-DNA	Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandte Gesundheitszustände, 10. Revision, German Modification
IGA	Investigator's Global Assessment
IL	Interleukin
IU	International Unit
JAK	Januskinase
LE	Lungenembolie
M2Q	Mindestens zwei Quartale
NB-UVB	Schmalband-UVB (311 nm)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PGA	Patient Global Assessment
PKV	Private Krankenversicherung
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
PO-SCORAD	Patient-oriented SCORing Atopic Dermatitis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen-UVA-Behandlung
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	subkutan
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TB	Tuberkulose
TCNI	topische Calcineurin-Inhibitoren
TCS	topische Kortikosteroide (topical corticosteroids)
T _H	T-Helferzelle
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
TVT	tiefe Venenthrombose
TYK2	Tyrosinkinase 2

Abkürzung	Bedeutung
UV	ultraviolett
UVA	Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge A
UVB	Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B
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.

Erweiternd zur Erstzulassung von Baricitinib für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis im Februar 2017 erteilte die Europäische Kommission am 19.10.2020 die Zulassung für folgende neue Indikation:

Baricitinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen [1].

Tabelle 3-1 zeigt die für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) in den beiden Teilpopulationen a und b, welche vom G-BA im Zuge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ausgehend von obiger Zielpopulation gebildet wurden [2; 3].

Tabelle 3-1: Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien

Kodierung	Teilpopulation bzw. Fragestellung gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA	Relevanz der Fragestellung für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (Zielpopulation)			
A	<u>Teilpopulation a – Fragestellung a</u> Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist ^a	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • Topische Kortikosteroide der Klassen II bis IV (gemäß deutscher Klassifikation) • Tacrolimus (topisch) • UV-Therapie (UVA^b/NB-UVB/ Balneophototherapie^c) • Systemische Kortikosteroide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) • Ciclosporin 	Nicht relevant ^d .
B	<u>Teilpopulation b - Fragestellung b</u> Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist ^a	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCNI)	Relevant.
<p>NB: Schmalband; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolett. a: Der G-BA gibt keine Kriterien zur Unterscheidung der Teilpopulationen a und b vor, somit obliegt dem pU die Auslegung der durch den G-BA aufgestellten Voraussetzungen. b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen. c: Siehe Beschluss des G-BA zur Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL).</p>			

Kodierung	Teilpopulation bzw. Fragestellung gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA	Relevanz der Fragestellung für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib
<p>d. Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt [4], daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.</p> <p>Fettgedruckt: vorliegendes Modul.</p>			

Der G-BA untergliedert die Zielpopulation in zwei Teilpopulationen (Teilpopulation a und Teilpopulation b). Der G-BA unterscheidet hierbei zwischen Patienten, für die eine *dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt* ist (Teilpopulation a) und Patienten, für die eine solche Therapie *angezeigt* ist (Teilpopulation b). Für Patienten der Teilpopulation a legt der G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als ZVT fest, welches sich aus nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich anzuwendenden konventionellen Arzneimitteln zusammensetzt. Für Teilpopulation b wird Dupilumab als ZVT festgelegt [2].

Das zu bewertende Arzneimittel Baricitinib wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm bei Patienten geprüft, für die aufgrund ihrer Krankheitscharakteristika eine dauerhaft/kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist (siehe folgende Abschnitte und Referenz [5]). Die Prüfung erfolgte für die kontinuierliche (tägliche) Anwendung, bei stabiler Dosierung über lange, bis zu 104 Wochen andauernde Behandlungszeiträume. Die Zulassung von Baricitinib wurde unter diesen Voraussetzungen von der Europäischen Kommission erteilt [6].

Das zulassungskonforme Behandlungskonzept für Baricitinib beruht also - in Analogie zu Dupilumab – auf einer dauerhaft/kontinuierlich systemischen Anwendung.

Teilpopulation a – Fragestellung a (Kodierung A, vorliegendes Modul 3A)

Der pU betrachtet die Fragestellung a zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Baricitinib bei Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie *nicht angezeigt* ist (Teilpopulation a), als nicht relevant, da es sich bei Baricitinib um ein Arzneimittel handelt, dessen therapeutisches Konzept auf der dauerhaft/kontinuierlich systemischen Anwendung gemäß Zulassung beruht. Ebenfalls sind nach Auffassung des pU solche Patienten, für die eine solche Anwendung nicht angezeigt ist, nicht durch die Zulassung von Baricitinib abgedeckt. Weitere Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 3.1.2.

Im vorliegenden Modul 3A werden zur Erfüllung der formalen Vollständigkeit die geforderten Angaben zur Epidemiologie und Arzneimittelkosten bezogen auf Teilpopulation a vorgelegt und diskutiert.

Teilpopulation b – Fragestellung b (Kodierung B)

Der pU folgt der Festlegung der ZVT Dupilumab für Patienten der Teilpopulation b.

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).

Lilly beantragte mit Schreiben vom 7. Oktober 2016, 19. Juli 2017 und 12. Juni 2020 jeweils Beratungen beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 AM-NutzenV, u.a. mit der Frage nach der ZVT (siehe Beratungsanforderung 2016-B-149, 2017-B-142 und 2020-8-169). Die von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführten Beratungsgespräche fanden am 8. Dezember 2016, 28. September 2017 und 29. Juli 2020 statt [2; 7; 8].

Des Weiteren nahm der G-BA im Mai 2020 eine Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse vor [3]. Infolge der Neubewertung wurde zum Zwecke der frühen Nutzenbewertung die Zielpopulation in zwei Teilpopulationen mit den zugehörigen ZVT aufgeteilt (siehe vorheriger Abschnitt 3.1.1 und Referenz [2]).

Der G-BA würdigt in der Neubewertung, dass seit 2017 mit Dupilumab ein systemisches Arzneimittel zur Verfügung steht, welches für die dauerhaft/kontinuierlich systemische Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis eingesetzt werden kann [9].

Hingegen sind die in der atopischen Dermatitis zugelassenen konventionellen systemischen Arzneimittel (Kortikosteroide und Ciclosporin) aus Sicherheitsgründen weder dauerhaft noch kontinuierlich anzuwenden, sondern als Kurzzeit/Intervalltherapie [10].

Die nach Ermessen des pU fehlende Relevanz der Fragestellung a (Nutzen und Zusatznutzen von Baricitinib in Teilpopulation a) soll im Folgenden anhand Erläuterungen zum Konzept der dauerhaft/ kontinuierlich systemischen Therapien, der Differenzierung von Patienten der Teilpopulation a vs. Teilpopulation b sowie der Diskussion dieser Aspekte im Kontext der Zulassung begründet werden.

Konzepte der dauerhaften/kontinuierlichen und nicht dauerhaften/nicht kontinuierlichen systemischen Therapien

Unterschiede in der Art der Anwendung zwischen den Behandlungskonzepten

Das Konzept der dauerhaft/kontinuierlich systemischen Therapie wird in der AWMF-Leitlinie nicht explizit erwähnt oder diskutiert. Um die Merkmale einer dauerhaft/kontinuierlich systemischen Therapie zu beschreiben, nähert sich der pU daher zunächst über die Bedeutung der Begrifflichkeiten „dauerhaft“ und „kontinuierlich“ gemäß Duden an. Der Begriff der Dauerhaftigkeit bezeichnet „einen langen Zeitraum überdauernd, beständig“; der Begriff der Kontinuität beschreibt etwas „stetiges, ununterbrochenes; lückenlos zusammenhängendes; gleichmäßig sich fortsetzendes“. Übertragen auf die Therapiesituation ergibt sich daraus:

Dauerhafte Therapie:

- Behandlung länger als nur wenige Tage oder Wochen („einen langen Zeitraum überdauernd“)
- Keine explizite Einschränkung in der Anwendungsdauer („beständig“)

Kontinuierliche Therapie:

- Regelmäßige Anwendung als tägliche/wöchentliche/monatliche Arzneimittel-Gabe („stetig“)
- Keine On/Off-Intervall-Therapie („lückenlos zusammenhängend“)
- Stabile Dosis über einen längeren Zeitraum, also keine patientenindividuelle Dosis-Titration („gleichmäßig sich fortsetzend“)

Insgesamt zeichnet sich eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie also dadurch aus, dass keine explizite Einschränkung in der Anwendungsdauer besteht, und die Anwendung regelmäßig, ohne Unterbrechung und bei stabiler Dosis durchgeführt wird.

Übertragen auf die jeweiligen Therapiekonzepte der Anwendung konventioneller Wirkstoffe (Kortikosteroide und Ciclosporin) und neuartiger systemischer Therapien (Baricitinib und Dupilumab) in der atopischen Dermatitis ergibt sich daraus folgende Abgrenzung der dauerhaft/kontinuierlich von der nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischen Therapie (letztere wird nachfolgend auch als Kurzzeit-/Intervalltherapie bezeichnet); Tabelle 3-2.

Tabelle 3-2: Abgrenzung dauerhaft/kontinuierlich von nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemischer Therapien in der atopischen Dermatitis

Therapiekonzept	Systemtherapie in der atopischen Dermatitis	
	Kontinuierliche/dauerhafte Anwendung	Nicht kontinuierliche/nicht dauerhafte Anwendung (Kurzzeit-/Intervalltherapie)
Merkmal des Therapiekonzepts		
Anwendungsdauer	Keine explizite zeitliche Begrenzung.	Explizite zeitliche Begrenzung.
Anwendungshäufigkeit	Regelmäßig (z.B. einmal täglich, einmal wöchentlich, einmal monatlich, etc.).	Nicht regelmäßig (z.B. nur bei Bedarf zur Behandlung eines individuellen Schubs).
Dosierung	Stabil (Fixdosis).	Variabel, dynamisch (z.B. patientenindividuelle Dosis-Titration).
Zugelassene systemische Arzneimittel in der atopischen Dermatitis		
Angaben jeweils aus den entsprechenden Fachinformationen abgeleitet, ggf. ergänzt um die Leitlinienempfehlung.	Baricitinib, Dupilumab – Anwendungsdauer nicht explizit eingeschränkt. – Regelmäßige Anwendung (Baricitinib: einmal täglich p.o.; Dupilumab: alle 2 Wochen s.c.). – Stabile Dosis (Baricitinib: 4 mg oder 2 mg ^a ; Dupilumab: 300 mg)	Systemische Kortikosteroide, Ciclosporin – Anwendungsdauer explizit zeitlich begrenzt. – Anwendung nicht regelmäßig, z.B. nur bei Bedarf (z.B. bei akutem Schub). – Patientenindividuelle Findung der Initialdosis und patientenindividuelle Dosisreduktion / Absetzen.
p.o.: per os; s.c.: subkutan. a: Gemäß Fachinformation ist für Patienten, die mit 4 mg Baricitinib täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion infrage kommen, eine kontinuierliche Dosierung von 2 mg täglich in Betracht zu ziehen. In den klinischen Studien wurde die Dosisreduktion nach einer 52-wöchigen Behandlungsphase unter einer stabilen 4 mg Baricitinib untersucht.		

Sowohl für Baricitinib als auch für Dupilumab liegt bezüglich der Anwendungsdauer keine explizite zeitliche Begrenzung vor. Die Arzneimittel sind regelmäßig anzuwenden (Baricitinib einmal täglich, Dupilumab alle zwei Wochen), jeweils unter Verwendung einer stabilen Dosis (Baricitinib 4 mg oder 2 mg; Dupilumab 300 mg) [1; 9]. Ergänzend ist für Baricitinib anzumerken, dass gemäß Fachinformation für Patienten, die eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität unter einer langfristigen, täglichen Anwendung von 4 mg Baricitinib erreicht haben (in den Baricitinib-Studien: 52 Wochen), eine kontinuierliche Dosierung von 2 mg täglich in Betracht zu ziehen ist.

Im Gegensatz zu Baricitinib und Dupilumab sind die zugelassenen konventionellen systemischen Therapien (also systemische Kortikosteroide und Ciclosporin) in der Anwendungsdauer zeitlich auf wenige Tage bis Monate begrenzt, und sie sollten nicht regelmäßig, sondern i.d. Regel nur im Bedarfsfall angewendet werden. Auch die Dosis ist patientenindividuell einzustellen und ggf. dynamisch anzupassen [11; 12].

Zusammenfassend zeigt sich, dass Baricitinib – wie auch Dupilumab - aufgrund des Anwendungsgebiets und dem Behandlungskonzept gemäß Zulassung [6] der dauerhaft/kontinuierlich systemischen Therapie zuzuordnen ist.

Unterschiede in der Zielsetzung zwischen den Behandlungskonzepten

Über die Art der Anwendung hinaus unterscheiden sich beide Therapiekonzepte auch teilweise in der Zielsetzung des therapeutischen Ansatzes:

Eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie zielt zusätzlich zur Linderung von akuten Anzeichen und Symptomen während eines Schubs auf eine **langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität** sowie anhaltende Verbesserung der Lebensqualität ab [13; 14]. Wie oben beschrieben, ist diese Art der Therapie nicht dynamisch an das aktuelle Krankheitsgeschehen anzupassen, sondern für das Erreichen der Therapieziele kontinuierlich anzuwenden.

Im Gegensatz hierzu dienen die konventionellen systemischen Arzneimittel, welche nur als Kurzzeit/Intervalltherapie anzuwenden sind, primär der **Linderung der Anzeichen und Symptome während akuter Schübe**.

Differenzierung von Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt bzw. nicht angezeigt ist

Die auf die allgemeine Begriffserklärung und Abgrenzung der Therapiekonzepte folgende Frage betrifft die Charakterisierung der Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt bzw. nicht angezeigt ist.

Die atopische Dermatitis ist eine komplexe Erkrankung mit vielfältigen klinischen Subtypen (Phänotypen). Die Merkmale, welche den individuellen Subtyp beschreiben, umfassen z.B. die Art der sichtbaren Hautveränderungen und Krankheitschwere, Symptome, genetische und immunologische Faktoren, Begleiterkrankungen und charakteristische Krankheitsverläufe [15]. Die Frage, ob von der Gesamtheit der Patienten im Anwendungsgebiet für einzelne Patienten eine systemische Kurzzeit/Intervalltherapie im Vergleich zu einer dauerhaften/kontinuierlichen Behandlung ausreichend ist, und ob Prädiktoren existieren, welche dies anzeigen, wurde bislang nicht in klinischen Studien untersucht.. Auch in der Niederschrift des G-BA wird hervorgehoben [2], dass in der wissenschaftlichen Literatur keine Angaben zu definierten Kriterien vorliegen, welche eine Unterscheidung der Teilpopulation a und b erlauben.

Im vorliegenden Dossier basieren daher die folgenden Einschätzungen auf grundsätzlichen Betrachtungen zur Grunderkrankung, auf Leitlinien-Empfehlungen zur Systemtherapie allgemein [16] und theoretischen Überlegungen.

Grundvoraussetzung für Patienten beider Teilpopulationen a und b ist das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Krankheitsausprägung und die Eignung für eine systemische Therapie. Definitionen zu Schweregraden und Leitlinien-Empfehlungen für die Anwendung von Systemtherapien finden sich in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2. Kurz zusammengefasst müssen Patienten eine Mindest-Krankheitsschwere nach objektiven Maßstäben (z.B. Eczema Area and Severity Index [EASI] > 15) und eine Mindest-Symptomlast oder einen erhöhten Leidensdruck

aufweisen (z.B. Juckreiz Score > 6 oder Dermatology Life Quality Index [DLQI] > 10). Hinsichtlich der Vortherapien wird für die Anwendung einer Systemtherapie vorausgesetzt, dass kein hinreichendes Ansprechen auf lokale (topische) Therapie und/oder UV-Therapie vorliegt, keine Aussicht auf Erfolg mit lokalen (topischen) Maßnahmen allein zu erwarten ist oder eine vorherige Anwendung einer indizierten Systemtherapie ohne Erfolg war [16].

Aufgrund der chronisch-rezidivierenden Natur der atopischen Dermatitis, der Schwere der Erkrankung nach objektiven und subjektiven Maßstäben und des unzureichenden Ansprechens auf Vortherapien, ist zunächst davon auszugehen, dass für die Patienten im Anwendungsgebiet *per se* eine dauerhafte/kontinuierliche Anwendung einer systemischen Therapie angezeigt ist (Teilpopulation b). Denn Ziel der Therapie sollte neben der akuten Linderung von Anzeichen und Symptomen, z.B. während eines akuten Krankheitsschubs, auch die langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität sein [14; 17]. Daher werden die Patienten der Teilpopulation b als repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet von Baricitinib betrachtet.

Welche Patienten-Subtypen, repräsentiert durch Teilpopulation a, sind also von den oben genannten Voraussetzungen ausgenommen? Patienten der Teilpopulation a kommen zwar auch für eine systemische Therapie infrage, bedürfen aber explizit keiner dauerhaft/kontinuierlich systemischen Therapie, sondern eine systemische Kurzzeittherapie/Intervalltherapie ist ausreichend für das Erreichen und den Erhalt des Therapieerfolgs. Ausgehend von theoretischen Überlegungen ist denkbar, dass die Art des Langzeitverlaufs einschließlich Schubfrequenz und Rezidivneigung ein wichtiges Merkmal darstellt, welches bei der Entscheidung für eine systemische Kurzzeittherapie/Intervalltherapie eine Rolle spielt. So wäre vorstellbar, dass Patienten der Teilpopulation a nur wenige, saisonal-auftretende Schübe aufweisen, die mit systemischen Kurzzeitmaßnahmen allein ausreichend behandelt werden können. Außerhalb des Schubs liegen längere Phasen nur geringer Krankheitsaktivität vor. Damit einhergehend ist die Rezidivneigung gering bzw. zur Vermeidung eines Rezidivs ist keine kontinuierliche systemische Therapie erforderlich. Zusammenfassend ist patientenindividuell unter besonderer Berücksichtigung des Langzeitverlaufs zu entscheiden, ob in einzelnen Fällen eine systemische Kurzzeittherapie/Intervalltherapie ausreichend ist, um eine Stabilisierung zu erreichen. Patienten der Teilpopulation a werden als nicht repräsentativ für das Anwendungsgebiet von Baricitinib betrachtet.

Abschließend wird nochmals darauf hingewiesen, dass die vorgenommene Charakterisierung der Patienten in Teilpopulation a auf keiner wissenschaftlichen Evidenzgrundlage beruht, sondern hier zum Zwecke der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt wird. Des Weiteren wird angemerkt, dass die nur kurzfristige Anwendung der konventionellen Arzneimittel weniger dem langfristigen Therapieerfolg unter diesen Therapien geschuldet war, sondern vielmehr auf die Sicherheitsbedenken bei deren langfristigen Anwendung zurückzuführen ist [10; 18].

Dauerhaftes/kontinuierliches Behandlungskonzept und Patientenkollektiv im Kontext der Baricitinib-Zulassungsstudien

Zuletzt soll die Umsetzung des Konzepts der dauerhaft/kontinuierlich systemischen Therapie im Kontext des Baricitinib-Studienprogramms diskutiert und das eingeschlossene Patientenkollektiv näher beleuchtet werden.

Umsetzung des Konzepts der dauerhaften/kontinuierlichen systemischen Therapie in den Baricitinib-Zulassungsstudien

In den Baricitinib-Zulassungsstudien erhielten die Patienten Baricitinib zur täglichen Einnahme. Die Länge der Behandlungsphasen, in denen Baricitinib in stabiler Dosis anzuwenden war, variierte Studien-abhängig und reichte bis zu 104 Wochen. In zwei Studien wurde nach einer jeweils 52-wöchigen Behandlungsphase bei solchen Patienten eine Dosisreduktion untersucht, die eine erscheinungsfreie Haut oder dauerhaft eine minimale bis leichte Krankheitsaktivität unter 4 mg Baricitinib erzielten. Die vorläufigen Ergebnisse aus diesen Studien zeigten, dass die Mehrheit der Patienten, die auf Baricitinib 2 mg re-randomisiert wurden, ihr Ansprechen 16 Wochen nach Re-Randomisierung aufrechterhielten [5].

Zusammenfassend ist die Verabreichung von Baricitinib im Rahmen der Zulassungsstudien als dauerhaft/kontinuierlich zu werten. Dagegen ist die nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib gemäß Zulassung nicht vorgesehen.

Patientenkollektiv in den Baricitinib-Zulassungsstudien

Die Baricitinib-Studien schlossen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ein, die in der Vergangenheit ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber topischen Therapien aufwiesen. Darüber hinaus hatte die Mehrheit der Patienten bereits Erfahrung mit systemischen Therapien. Die Symptomlast der Patienten war hoch, und die Lebensqualität teils erheblich beeinträchtigt. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug über die Studien ca. 25 Jahre [5].

Aufgrund der seit mehreren Jahrzehnten bestehenden Erkrankung, der chronischen Natur der Erkrankung, der hohen Krankheitslast sowie der intensiven Erfahrung mit Vortherapien ist davon auszugehen, dass die Patienten in den Baricitinib-Studien mit medizinischen Kurzzeitmaßnahmen allein nicht mehr ausreichend behandelt werden konnten, und daher für eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt sind. Entsprechend sind nach Auffassung des pU solche Patienten nicht in der Zulassung enthalten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Anwendung nicht angezeigt ist.

Abschließende Bewertung der Relevanz der Teilpopulation a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib

Baricitinib wurde als Arzneimittel mit regelmäßiger und längerfristiger Anwendung bei stabiler Dosierung entwickelt und im klinischen Studienprogramm bei Patienten geprüft, für die nach obigen Erläuterungen eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist. Die Zulassung von Baricitinib wurde unter diesen Voraussetzungen durch die Europäische Kommission erteilt. Dies spiegelt sich entsprechend in der SmPC bzw. Gebrauchsinformation

für Patienten wider. Es wird eine Dosis von 4 mg einmal täglich empfohlen, und die Patienten werden aufgefordert, sofern eine Einnahme vergessen wurde, diese so schnell wie möglich nachzuholen. Außerdem ist die Einnahme von Baricitinib gemäß Gebrauchsinformation nicht abzubrechen, sofern der Arzt nicht explizit dazu rät [6].

Zusammenfassend ist die nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a nicht von der Zulassung abgedeckt. Dies wird durch ein von Lilly eingeholtes juristisches Gutachten bestätigt[4]. Daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.

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 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 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden den Niederschriften zu den Beratungsgesprächen des G-BA entnommen, sowie den Fachinformationen und der Leilinen-Empfehlung. Zudem wurde eine orientierende Literaturrecherche zur Lang- und Kurzzeittherapie durchgeführt.

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. Lilly Deutschland GmbH. 2020. Fachinformation - Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2020). Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am 09. November 2020].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-169; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Beratungsanforderungen 2017-B-142 und 2018-B-217; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
4. Straeter Rechtsanwälte 2020. Gutachten zum Inhalt des Anwendungsgebietes „atopische Dermatitis“ des Arzneimittels Olumiant®.
5. Lilly Research Laboratories Eli Lilly and Company 2019. 2.5. Clinical Overview - Baricitinib Atopic Dermatitis.
6. Eli Lilly and Company. 2020. EPAR Product Information Baricitinib.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2017-B-142; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2016-B-149; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
9. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2020. Fachinformation - Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigen. Verfügbar unter: fachinfo.de [Zugriff am 09. September 2020].
10. Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Fölster-Holst, R., Gieler, U., Heratizadeh, A., Kahle, J., Kapp, A., Nast, A., Nemat, K., Ott, H., Przybilla, B., Roecken, M., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., Schwennesen, T., Staab, D. & Worm, M. 2016. Leitlinie Neurodermitis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 14, e1-75.
11. acis Arzneimittel GmbH. 2017. Fachinformation - Prednison acis®. Verfügbar unter: fachinfo.de [Zugriff am 09. September 2020].
12. Novartis Pharma GmbH. 2020. Fachinformation - Sandimmun® Optoral Weichkapseln. Verfügbar unter: fachinfo.de [Zugriff am 09. September 2020].
13. Abuabara, K., Margolis, D. J. & Langan, S. M. 2017. The Long-Term Course of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*, 35, 291-7.
14. Tang, T. S., Bieber, T. & Williams, H. C. 2014. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133, 1615-25.e1.
15. Leung, D. Y. & Guttman-Yassky, E. 2014. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 134, 769-79.
16. Werfel, T., Heratizadeh, A., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Fölster-Holst, R., Kahle, J., Kapp, A., Nemat, K., Ott, H., Peters, E., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., Schwennesen, T., Staab, D., Traidl-Hoffmann, C., Werner, R., Wollenberg, A. & Worm, M. 2020. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0] Verfügbar unter: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ge

[s/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf](#) [Zugriff am 10. Juli 2020].

17. Bieber, T., Vieths, S. & Broich, K. 2016. New opportunities and challenges in the assessment of drugs for atopic diseases. *Allergy*, 71, 1662-5.
18. Drucker, A. M., Eyerich, K., de Bruin-Weller, M. S., Thyssen, J. P., Spuls, P. I., Irvine, A. D., Girolomoni, G., Dhar, S., Flohr, C., Murrell, D. F., Paller, A. S. & Guttman-Yassky, E. 2018. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *The British journal of dermatology*, 178, 768-75.

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.

Einleitung

Die atopische Dermatitis, auch atopisches Ekzem oder Neurodermitis genannt, ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung. Klinisch treten Ekzeme der Haut auf, die altersabhängig an typischen Stellen zu finden sind, so zum Beispiel im Erwachsenenalter im Bereich der Beugeseiten der Extremitäten sowie im Bereich des Halses und des Kopfes. Die Patienten leiden besonders unter einem intensiven Juckreiz und hiermit verbundenen, teils gravierenden Schlafstörungen [1]. Häufige Komplikationen bei der atopischen Dermatitis sind virale Infektionen der Haut, bakterielle Superinfektionen der Haut und Pilzkrankungen der Haut [2]. Zusätzlich zu den krankheitstypischen Anzeichen und Symptomen haben viele Patienten eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität, welche sich auch längerfristig in Form einer Depression niederschlagen kann.

Derzeitig wird die Lebenszeitprävalenz für das Auftreten einer atopischen Dermatitis auf 10-20% geschätzt, wobei vor allem Kinder von der Erkrankung betroffen sind. Allerdings setzt sich die Erkrankung bei ca. einem Drittel der Patienten, die im Kindesalter erkrankten, auch im Erwachsenenalter fort. Im Vergleich zu den westlichen Industrieländern ist die Prävalenz in den Entwicklungsländern zwar niedriger, wobei in diesen Ländern ein kontinuierlicher Anstieg der Fallzahlen zu beobachten ist [3; 4].

Obwohl verschiedene Therapie-Optionen für die Behandlung der atopischen Dermatitis zur Verfügung stehen, zeigen diese für viele Patienten keine ausreichend befriedigenden Ergebnisse. Gerade im Hinblick auf systemische Therapien ist die Auswahl der Arzneimittel stark begrenzt und der therapeutische Bedarf für schnell wirksame, oral und langfristig anzuwendende Arzneimittel, welche die Leitsymptome der atopischen Dermatitis wirksam kontrollieren, sehr hoch.

In den folgenden Absätzen wird die Pathophysiologie, die klinische Manifestation, der Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität sowie der Verlauf und die Diagnose der Erkrankung beschrieben. Im Anschluss werden die verschiedenen Behandlungsoptionen und der therapeutische Bedarf kurz zusammengefasst.

Pathophysiologie

Der Entwicklung und Manifestation der atopischen Dermatitis liegt ein komplexes Zusammenspiel von pathophysiologischen Prozessen in der Haut und im Immunsystem zugrunde. Genetische Faktoren und Umweltfaktoren können hierbei die Krankheitsentstehung anstoßen, beschleunigen oder begünstigen [5].

Die Haut, insbesondere die äußerste Hautschicht, die sogenannte Hornzellschicht (Stratum corneum), ist die physiologische Grenzfläche des menschlichen Organismus zur Umwelt. Sie dient als Barriere gegenüber chemischen und physikalischen Reizen sowie infektiösen Erregern. Zudem ist die Haut an der Regulation des Wasser-, Gas- und Ionenhaushalts sowie der Körpertemperatur beteiligt.

Bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist die Barriere- und flüssigkeitsregulierende Funktion der Haut gestört [6]. Zurückzuführen ist diese Störung auf eine veränderte Lipid-Zusammensetzung und -Verteilung in der Hornzellschicht, eine erhöhte Aktivität von Serinproteasen und eine Erhöhung des pH-Werts [7-9]. Der in der Folge auftretende verstärkte transepidermale Wasserverlust, die verringerte Speicherkapazität für Flüssigkeit und die Schädigung des Säureschutzmantels lassen die Haut schneller austrocknen, sensibilisierende oder reizende Substanzen aus der Umwelt leichter durch die Haut eindringen und nichtpathogene Bakterien des Mikrobioms schlechter auf der Haut adhären. Letzteres führt zu einer reduzierten Vielfalt des Mikrobioms der Haut und zu einer Anreicherung von pathogenen Bakterien auf der Haut, insbesondere von *Staphylococcus (Staph.) aureus* [5].

Zusätzlich zur beeinträchtigten Barrierefunktion der Haut ist die Fehlregulation der T-Zell-Homöostase ein wichtiges pathophysiologisches Merkmal in der Ätiologie der atopischen Dermatitis [10]. Die Fehlregulation ist u.a. gekennzeichnet durch eine fehlgeleitete Typ-2-Immunantwort im Hautgewebe [11]. Bereits in läsionsfreier Haut ist eine erhöhte Anzahl von T_H2-Zellen und ein pro-inflammatorisches Zytokin-Milieu (u.a. Interleukin [IL]-4 und IL-13) zu beobachten [12]. CD4-positive Lymphozyten und dendritische Zellen infiltrieren während der Krankheitsentwicklung zunehmend das Hautgewebe [13]. Die Störung in der T-Zell-Homöostase und das veränderte Zytokin-Milieu tragen zu einer abgeschwächten kutanen Immunabwehr von Bakterien und Viren sowie zu einer Aktivierung von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten bei [5]. Sie befördern darüber hinaus auch eine Destabilisierung der Haut-Barriere: So bewirken T-Helferzell-assoziierte Zytokine eine reduzierte Expression von Strukturproteinen (z.B. Filaggrin), Keratinozyten-Differenzierungsfaktoren und Tight Junction Proteinen sowie eine Steigerung der Expression der Serinprotease Kallikrein [14-18]. Chronische Ekzempläsionen weisen neben T_H2-Zellen auch eine Infiltration von T_H1-, T_H17- und T_H22-Zellen auf, die sich morphologisch als Verdickung der Epidermis darstellt.

In der Epidermis stehen Zellen des Immunsystems mit Keratinozyten über Botenstoffe im direkten Austausch. So können Keratinozyten selbst Zytokine sezernieren, wie z.B. IL-33 und Thymic Stromal Lymphopoeitin (TSLP). TSLP wird als zentrales Bindeglied zwischen gestörter Hautbarriere und der T_H2 -Polarisierung in Entwicklung und Erhalt der atopischen Dermatitis diskutiert [19; 20]. Es verstärkt die Ausreifung und Differenzierung von dendritischen und naiven $CD4$ -positiven T-Zellen und induziert auf diese Weise die Produktion von T_H2 -Zell-assoziierten Zytokinen, darunter IL-4, IL-13, IL-5 und IL-31, welche für die Pathogenese der atopischen Dermatitis eine wichtige Rolle spielen [21; 22].

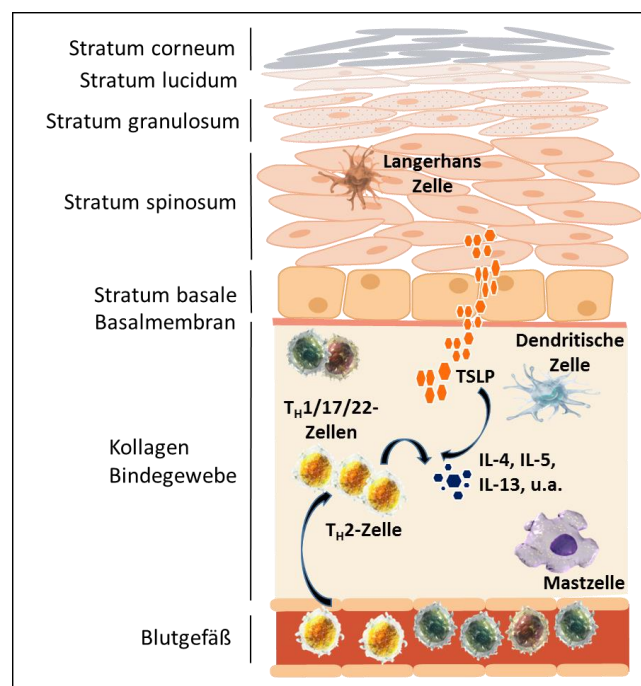


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung einer Auswahl von Schlüsselfaktoren der Entzündungsreaktion in der Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis.

IL: Interleukin; T_H : T-Helferzelle; TSLP: Thymic Stromal Lymphopoeitin.

Pathophysiologische Merkmale in der Ätiologie der atopischen Dermatitis sind ein pro-inflammatorisches Zytokin-Milieu (z.B. IL-4 und IL-13) und die Infiltration des Hautgewebes mit Zellen des Immunsystems (z.B. T_H -Zellen, dendritische Zellen und Mastzellen). TSLP verstärkt die Ausreifung und Differenzierung von dendritischen und naiven $CD4$ -positiven T-Zellen und induziert auf diese Weise indirekt die Produktion von T_H2 -Zell-assoziierten Zytokinen.

Das zuvor beschriebene Wechselspiel zwischen Immunzellen und Keratinozyten ist auch für die Regulation des Juckreizes bedeutsam. In Folge der Aktivierung beider Zelltypen werden vermehrt Botenstoffe freigesetzt, welche das Wachstum von Nervenfortsätzen fördern sowie direkt oder auch indirekt sensorische Nervenzellendigungen stimulieren [23]. Auch das von den Keratinozyten freigesetzte TSLP übt eine duale Funktion aus, indem es einerseits direkt auf somatosensorische Nervenzellen wirkt, und zum anderen über die aktivierte Produktion von T_H2-Zytokinen Nerven stimuliert und die Freisetzung von Botenstoffen fördert, welche den Juckreiz auslösen [24; 25].

Auf molekularer Ebene binden die an der Pathogenese der atopischen Dermatitis beteiligten Zytokine, einschließlich TSLP, IL-4, IL-13, IL-5, IL22 und IL-31, an membranständige Zytokin-Rezeptoren. Die Zytokin-Rezeptoren leiten die extrazellulären Signale über den Januskinase (JAK) - Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT)-Signalweg in den Zellkern weiter, um dort die Gentranskription zu steuern.

Die JAK-Familie besteht aus insgesamt vier verschiedenen Tyrosinkinase Subtypen: JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2.

Die Inhibition der JAK-Enzyme stellt einen neuartigen Wirkansatz für die pharmakologische Intervention bei der atopischen Dermatitis dar [26]. Auch das im vorliegenden Dossier bewertete Baricitinib gehört zur pharmakologischen Klasse der JAK-Inhibitoren.

Weitere Informationen zur Pharmakologie von Baricitinib finden sich in Modul 2.

Genetische Faktoren

Es liegen zahlreiche Studien vor, die belegen, dass die Krankheitsentstehung durch genetische Faktoren beeinflusst wird. Die Prädisposition für die Erkrankung ist im hohen Maße vererbbar. So zeigte eine Zwillingsstudie aus Dänemark eine hohe Konkordanzrate für das Auftreten einer atopischen Dermatitis. Diese betrug für homozygote Zwillinge ca. 70%, während für heterozygote Zwillinge eine Konkordanzrate von nur ca. 20% beobachtet wurde [27].

In den vergangenen Jahren wurden über 30 Suszeptibilitätsloci auf der DNA identifiziert, die mit dem Auftreten einer atopischen Dermatitis assoziiert sind (siehe Abbildung 3-2) [28-34]. Von den bislang identifizierten genetischen Risikofaktoren zeigte eine Loss-of-Function Mutation im Filaggrin-Gen die stärkste Assoziation mit der atopischen Dermatitis [35; 36]. Mit der atopischen Dermatitis assoziierte genetische Polymorphismen finden sich auch in weiteren Genen, die für Proteine kodieren, welche für den Aufbau der Hautbarriere mitverantwortlich sind. Darunter befinden sich Gene des sogenannten epidermalen Differenzierungskomplex auf Chromosom 1q21 [37]. Darüber hinaus sind solche Gene von atopischer Dermatitis-assoziierten Polymorphismen betroffen, deren Genprodukte für Immunfunktionen eine Rolle spielen, besonders für die T-Zell-Aktivierung und -Polarisierung [5].

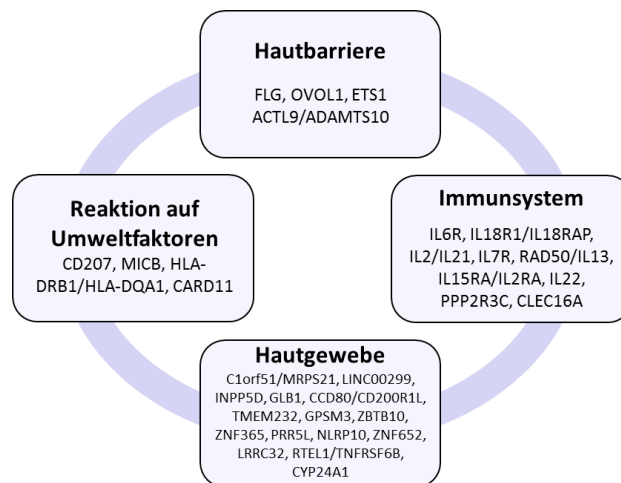


Abbildung 3-2: Suszeptibilitätsloci kategorisiert nach Funktion

Modifiziert nach [5].

Umweltfaktoren und weitere Risikofaktoren

Umweltfaktoren und andere Risikofaktoren können im Zusammenspiel mit genetischen Risikofaktoren die Entstehung der atopischen Dermatitis begünstigen. Sie können aber auch akute Exazerbationen auslösen.

Risikofaktoren aus der Umwelt sind Allergene (z.B. Nahrungsmittel, Pollen, Hausstaubmilben und Tierhaare), Infektionserreger (z.B. Staph. aureus) und Irritantien (z.B. Reinigungs- und Desinfektionsmittel sowie Wasser).

Physikalische Faktoren, welche zu einer Schädigung der Hautbarriere führen, können sich ebenfalls negativ auf den Verlauf der atopischen Dermatitis auswirken. Auch psychosozialer Stress, hormonelle Faktoren und Klimaeinflüsse sind als auslösende bzw. krankheitsunterstützende Risikofaktoren bekannt [38; 39].

Klinische Manifestation, krankheitsspezifische Symptome und Verlauf

Klinische Manifestation und krankheitsspezifische Symptome

Das klinische Bild der atopischen Dermatitis ist hinsichtlich Ausprägung, Verlauf und Begleiterkrankungen sehr vielfältig. Es ist hierbei abhängig von Lebensalter und der Krankheitsphase (subakute, akute oder chronische Phase).

Das klassische klinische Merkmal der atopischen Dermatitis ist eine trockene und entzündliche Haut, welche morphologisch durch das Auftreten geröteter, schuppender und/oder nässender Ekzeme gekennzeichnet ist. Hinzu kommen eine Besiedelung der Haut mit pathogenen Mikroorganismen wie Staph. aureus und ein oft als quälend empfundener Juckreiz [40].

Der Juckreiz ist ein zentrales Leitsymptom der atopischen Dermatitis. Er kann oftmals zu einem für den Patienten unkontrollierbaren Kratzen der Haut führen, welches wiederum das Entzündungsgeschehen in der Haut verstärkt.

Neuere epidemiologische Studien belegen auch ein häufiges Auftreten von Hautschmerzen bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Ungefähr die Hälfte der Patienten berichten von Hautschmerzen und mehr als jeder zehnte Patient von schweren Hautschmerzen. Die Hautschmerzen werden hierbei oft als brennend oder stechend wahrgenommen [41; 42].

Die Krankheitsphasen können von unterschiedlicher Dauer und Schwere sein. In der akuten Phase treten vornehmlich Erytheme, Papeln, Papulovesikel, Ödeme, Krusten und Exkorationen auf, während die chronische Phase von trockener, schuppiger und verdickter (lichenifizierter) Haut sowie Pigmentverschiebungen geprägt ist [43].

Verlauf der Erkrankung und Komplikationen

In der Mehrheit der Fälle manifestiert sich die Erkrankung im ersten Lebensjahr, sie kann aber auch in jedem anderen Alter erstmalig auftreten. Ca. zwei Drittel der betroffenen Kinder erreichen bis zum frühen Erwachsenenalter eine Symptomfreiheit [44-46], während ungefähr ein Drittel der Patienten, die im Kindesalter erkrankten, auch im Erwachsenenalter eine atopische Dermatitis aufweisen [47]. Prädiktoren für das Überdauern der atopischen Dermatitis bis in das Erwachsenenalter sind ein früher Erkrankungsbeginn, Komorbidität anderer Erkrankungen des atopischen Formenkreises, ein schwerer Krankheitsverlauf im Kindesalter sowie eine positive Familienanamnese.

Die Erkrankung kann patientenindividuell einen schubförmigen oder kontinuierlichen Verlauf annehmen [1]. Die ersten Krankheitszeichen der atopischen Dermatitis sind in der Regel eine trockene und raue Haut (meist im Säuglingsalter), bevor sich die für die atopische Dermatitis charakteristischen Ekzeme entwickeln. Im Verlauf der Erkrankung treten häufig andere Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis auf. Beispielsweise können die Atemwege in Form eines frühkindlichen Asthmas betroffen sein. In der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter kann sich auch eine Rhinokonjunktivitis ausbilden [5].

Außerdem lassen sich oftmals Komplikationen beobachten, allen voran Hautinfektionen mit Bakterien, Viren und Pilzen. Die häufigste Form der Hautinfektionen ist die Sekundärinfektion mit Staph. aureus, welche bei neun von zehn Patienten auftritt. Virale Infektionen, z.B. mit Herpes simplex Typ 1 im Sinne eines Eczema herpeticatum, können unbehandelt teils lebensbedrohlich sein [39].

Viele Patienten zeigen langfristig im Verlauf eine Verbesserung ihrer Erkrankung bis hin zur Spontanremission. Oft bleibt aber eine hohe Irritabilität und Trockenheit der Haut bestehen [38].

Diagnose der Erkrankung und Schweregradeinteilung

Diagnose der atopischen Dermatitis

Die Diagnosestellung der atopischen Dermatitis beruht im Wesentlichen auf dem klinischen Erscheinungsbild. Histologische, mykologische und allergologische Parameter können differenzialdiagnostisch zur Abgrenzung zu anderen Hauterkrankungen herangezogen werden [39; 48].

In der Vergangenheit wurden Kataloge mit empirisch ermittelten Diagnosekriterien erstellt, darunter von Hanifin und Rajka aus dem Jahr 1980 [49]. Die derzeit angewendeten Diagnosekriterien gehen auf die Ausführungen von Hanifin und Rajka zurück, wobei die ursprüngliche Kriterienliste vereinfacht wurde, um sie im klinischen Behandlungsalltag und in klinischen Studien besser umsetzen zu können. Dabei wird üblicherweise zwischen Hauptmerkmalen (obligatorisch für die Diagnosestellung), wichtigen Nebenmerkmalen (häufig auftretend, Diagnose unterstützend) und assoziierten Merkmalen (eher unspezifisch und für klinische Studien primär nicht geeignet) unterschieden [50].

Tabelle 3-3 gibt beispielhaft die Diagnosekriterien gemäß der American Academy of Dermatology wieder.

Tabelle 3-3: Kriterien für die Diagnose der atopischen Dermatitis

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 <ul style="list-style-type: none"> – Immunglobulin E Überaktivität – Eigene oder familiäre Krankheitsvorgeschichte • Trockene Haut 	<ul style="list-style-type: none"> • Atypische Gefäßreaktionen (Gesichtsblässe, weißer Dermographismus) • Vermehrte Hand- und Fußlinienzeichnung, Verhornungsstörung, Veränderungen der Haut um Auge, Mund oder Ohren • Perifollikuläre Akzentuierung, flächenhafte, lederartige Veränderung der Haut, prurigo-artige Läsionen • Andere
Quelle: modifiziert nach [51].		

Zu den Hauptmerkmalen der atopischen Dermatitis zählen der Juckreiz und das Auftreten von Ekzemen in einer altersabhängigen Morphologie und Verteilung. Im Kindesalter sind die Ekzeme im Bereich des Gesichts, der behaarten Kopfhaut sowie streckseitig vorherrschend, während mit zunehmendem Alter häufiger Ekzeme in Beugen, im Bereich des Kopfes und Halses sowie in solchen Regionen auftreten, die von hautbelastenden Tätigkeiten betroffen sind (z.B. Hände) [52]. Ein weiteres Hauptmerkmal ist der chronische oder chronisch-rezidivierende Verlauf der Erkrankung.

Wichtige Nebenmerkmale sind eine frühe Krankheitsmanifestation, Hauttrockenheit und eine hinsichtlich Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis positive eigene oder familiäre Krankheitsvorgeschichte. Assoziierte Merkmale sind beispielsweise eine gedoppelte Unterlidfalte (sog. Dennie-Morgan-Falte), eine Ausdünnung der seitlichen Augenbrauen (sog. Hertoghe-Zeichen) und vermehrte Hand- und Fußlinienzeichnung [51].

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen betreffen den Ausschluss anderer Ekzemkrankheiten (z.B. allergisches Kontaktekzem oder mikrobielles Ekzem), einer Schuppenflechte sowie im Erwachsenenalter den Ausschluss des kutanen T-Zell-Lymphoms [53].

Schweregrade der atopischen Dermatitis

Generell wird zwischen einer leichten, mittelschweren und schweren Form der atopischen Dermatitis unterschieden.

Grundsätzlich stehen verschiedene Messinstrumente zur Verfügung, um die Krankheitsschwere der atopischen Dermatitis zu bestimmen. In Abhängigkeit des verwendeten Messinstruments können sowohl objektive Krankheitsanzeichen (z.B. Hautveränderungen, Läsionen) als auch subjektive Symptome (z.B. Juckreiz, Schlafqualität) in die Bewertung der Krankheitsschwere einfließen.

Der Eczema Area Severity Index (EASI) und der SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) Index sind derzeit die Messinstrumente der Wahl und werden im Detail in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2, beschrieben. Kurz zusammengefasst bildet der EASI die flächenhafte Ausdehnung und die Intensität der Hautveränderungen ab und kann eine maximale Punktzahl von 72 annehmen. Der SCORAD besteht aus drei Komponenten, welche die flächenhafte Ausdehnung, die Intensität der Hautveränderungen und die subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit berücksichtigt. Die maximale Punktzahl des SCORAD beträgt 103. Die maximale Punktzahl des EASI und SCORAD entspricht jeweils einer maximal schwer ausgeprägten atopischen Dermatitis. Ergänzend zum EASI und SCORAD finden Investigator's Global Assessment (IGA) und Body Surface Area (BSA) vor allem in klinischen Studien Verwendung. Mit Hilfe des IGA bewertet der Prüfarzt den Schweregrad der atopischen Dermatitis auf einer Skala. In Abhängigkeit von der Art der verwendeten Skala kann diese maximal zwischen vier und sieben Punkte umfassen. Der BSA gibt den Prozentsatz der von der atopischen Dermatitis betroffenen Körperoberfläche an.

Tabelle 3-4 zeigt eine Übersicht verschiedener Schwellenwerte zur Abgrenzung der unterschiedlichen Schweregrade der atopischen Dermatitis basierend auf dem EASI, SCORAD, IGA und BSA.

Tabelle 3-4: Schwellenwerte für die Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis

Instrument Schweregrad	EASI ^a		SCORAD ^b			IGA ^c	BSA ^d	
	[54]	[55]	[56]	[57]	[55]	[58]	[55]	[59]
Leicht	1,1 – 7,0	0,1 – 5,9	< 20	< 25	10,0 – 28,9	2	0,1 – 15,9	–
Mittelschwer	7,1 – 21,0	6,0 – 22,9	-	25 – 50	29,0 – 48,9	3	16,0 – 39,9	≥ 10
Schwer	21,1 – 50,0	≥ 23,0	> 40	≥ 50	≥ 49,0	4	40,0 – 100,0	≥ 10
Sehr schwer	≥ 50,1	-	-	-	-	-	-	-

BSA: Body Surface Area; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis.

a: Basierend auf einer möglichen Punktzahl von 0 bis 72.
b: Basierend auf einer möglichen Punktzahl von 0 bis 103.
c: Basierend auf 4-Punkte Skala.
d: Prozentsatz der von der atopischen Dermatitis betroffenen Körperoberfläche.

Wie aus Tabelle 3-4 ersichtlich weichen die Schwellenwerte für die Krankheitsschwere je nach berücksichtigter Quelle teils voneinander ab. Hinsichtlich des EASI liegt der obere Grenzwert für eine leichte Ausprägung bei ca. 7 und für eine mittelschwere Ausprägung bei ca. 22 Punkten. Hinsichtlich des SCORAD variiert der obere Grenzwert für eine leichte Ausprägung zwischen ca. 20 und 30 Punkten, und für eine mittelschwere Ausprägung zwischen ca. 40 und 50 Punkten.

Zusammenfassend existiert für die Ermittlung der Krankheitsschwere bisher keine länder- und fachgesellschaftsübergreifende, einheitliche Vorgehensweise. In der deutschen Leitlinie werden auch keine spezifischen Schwellenwerte zur Abgrenzung der unterschiedlichen Schweregrade vorgegeben. Allerdings wird die Anwendung einer Systemtherapie an das Vorliegen eines definierten objektiven Schweregrads geknüpft: Bezogen auf den Schweregrad ist gemäß Leitlinie dann ein Patient für eine Systemtherapie geeignet, wenn z.B. ein EASI > 15 oder SCORAD > 40 vorliegt, entsprechend einer zumindest mittelschweren Ausprägung der Erkrankung. Mehr Details zu den Voraussetzungen für die Anwendung von Systemtherapeutika finden sich im Abschnitt 3.2.2

Einfluss der atopischen Dermatitis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Allgemein

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann bei Patienten mit atopischer Dermatitis deutlich beeinträchtigt sein. Die schwer vorhersehbare und chronisch-rezidivierende Natur der Erkrankung, verbunden mit dem starken Juckreiz, können negative Auswirkungen auf Schlaf, psychisches Wohlbefinden, soziale Beziehungen und Arbeit zur Folge haben [60-62]. Die krankheitsbedingten Beeinträchtigungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich sowohl im Vergleich zur Gesamtbevölkerung als auch im Vergleich zu Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen, wie z.B. mit Diabetes oder Bluthochdruck. Eine US amerikanische Beobachtungsstudie an ca. 1.000 Patienten mit atopischer Dermatitis ergab, dass die Lebensqualität, gemessen anhand des Dermatology Life Quality Index (DLQI), mit

ansteigender Krankheitsschwere zunehmend verringert ist [63]. Weiter führen die Autoren der Studie aus, dass vor allem die soziale Rollenfunktion und das psychische Wohlbefinden verschlechtert sind, und dies teils stärker als bei Patienten mit Diabetes oder Bluthochdruck. Auch im Vergleich zu Patienten mit schwerer Psoriasis ist die Lebensqualität von Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis stärker reduziert, wie eine Studie an 217 Patienten in England zeigte [64].

Im Folgenden werden verschiedene Aspekte, welche auf die Lebensqualität Einfluss nehmen, näher beleuchtet.

Spezielle Aspekte

Atopische Dermatitis verursachter Juckreiz, Schlafstörung und Hautschmerzen

Das Leitsymptom der atopischen Dermatitis ist ein intensiver Juckreiz, welcher gemeinsam mit der zugrundeliegenden komplexen Pathophysiologie der Erkrankung erhebliche Auswirkungen auf die Schlafqualität haben kann [65]. Die Störung des Nachtschlafs wiederum kann zu vermehrter Müdigkeit während des Tages führen, einhergehend mit kognitiven Einschränkungen und Stimmungsschwankungen [66]. In einer Querschnittsstudie aus Deutschland an 1.678 Patienten mit atopischer Dermatitis zeigte sich, dass jeder vierte Patient oft oder jede Nacht Juckreiz-bedingt Schlafstörungen hatte [67]. Ca. ein Drittel der Patienten gab an, sich oft oder immer blutig zu kratzen. Ungefähr drei Viertel der Patienten ging zudem davon aus, dass der Juckreiz unter Stress zunahm [67]. Dies kann letztlich in einen Kreislauf münden, in dem sich Stress, Juckreiz und psychische Belastung gegenseitig verstärken [68]. Auch die Hautschmerzen können sich negativ auf den Schlaf und allgemein auf die Lebensqualität auswirken [42].

Stigmatisierung

Das Auftreten von Ekzemen, insbesondere an sichtbaren Stellen des Gesichts und Körpers, kann bei Patienten zu einer Angst vor Stigmatisierung bzw. deren Wahrnehmung führen. Dies kann sich wiederum negativ auf das Selbstwertgefühl, Selbstvertrauen und die Stimmung auswirken und schließlich den Aufbau und Erhalt sozialer Beziehungen beeinträchtigen [38; 69; 70]. Wie eine Studie an über 2.000 Patienten und betreuenden Personen von Kindern mit atopischer Dermatitis zeigte (International Study of Life with Atopic Eczema [ISOLATE]), war bei knapp der Hälfte der erwachsenen Patienten das Selbstwertgefühl während eines Krankheitsschubs herabgesetzt. Mehr als die Hälfte der erwachsenen Patienten hatte Bedenken, sich während des Krankheitsschubs in der Öffentlichkeit zu zeigen [70].

Einfluss der atopischen Dermatitis auf das Sexualleben

Auch das Sexualleben kann bei Patienten sowie deren Partnern durch die Erkrankung beeinträchtigt sein. Eine Umfrage-gestützte Querschnittsstudie bei 266 Patienten mit atopischer Dermatitis untersuchte die Auswirkung der Erkrankung auf das Sexualleben. Mehr als jeder zweite Patient berichtete von verringertem sexuellem Verlangen und knapp jeder Fünfte Patient gab an, der Partner hätte Angst, die Erkrankung könnte ansteckend sein [71].

Assoziation der atopischen Dermatitis mit Depressions- und Angsterkrankungen

Eine Assoziation der atopischen Dermatitis mit Depressions- und Angsterkrankungen wurde in zahlreichen Studien beobachtet. Die hohe Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen könnte u.a. auf einem erhöhten Stress-Niveau und auf psychosoziale Belastungen bei Patienten mit atopischer Dermatitis beruhen [72]. Beispielsweise ergab eine internationale Querschnittsstudie an 4.994 erwachsenen Teilnehmern mit und ohne Hauterkrankungen in 13 europäischen Ländern, dass von den Patienten mit atopischer Dermatitis 10,1% eine klinische Depression und 17,6% eine Angststörung aufwiesen, im Vergleich zu 4,3% und 11,1% in der Kontrollgruppe [73]. Auch eine deutsche Fall-Kontrollstudie basierend auf GKV-Daten (3.769 erwachsene Patienten mit atopischer Dermatitis vs. 3.769 Kontrollen) zeigte eine Assoziation der atopischen Dermatitis mit schizophrenen, affektiven, stressbedingten und Verhaltensstörungen, wobei das Risiko für das Auftreten der psychiatrischen Störung mit der Krankheitsschwere korrelierte [72].

Einfluss der atopischen Dermatitis auf die berufliche Beschäftigung

In Folge der atopischen Dermatitis werden oftmals Arbeitsfehltag sowie eine verringerte Arbeitskraft beobachtet. Außerdem beeinflusst die Erkrankung bei jüngeren Patienten häufig die Wahl des Berufs. Eine Umfrage-gestützte Querschnittsstudie aus Dänemark an 182 Patienten mit atopischer Dermatitis zeigte, dass die mittleren Arbeitsfehltag bedingt durch atopische Dermatitis innerhalb eines 6-Monats-Zeitraumes ca. sechs Tage betrug. Bei knapp der Hälfte der Patienten hatte die Erkrankung ursprünglich auch Einfluss auf die Wahl der Ausbildung bzw. des Berufs [74].

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.

Herkömmliche Therapie der atopischen Dermatitis

Die Therapie der atopischen Dermatitis beinhaltet im Wesentlichen die Grundpflege der Haut sowie die Unterdrückung der Entzündungsreaktion während eines Krankheitsschubs und damit verbunden die Linderung von Anzeichen und Symptomen. Eine Heilung der Erkrankung ist bislang nicht möglich, jedoch kommt es häufig zu Spontanremissionen.

In Deutschland enthält die S2-Leitlinie Neurodermitis der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Empfehlungen für die Behandlung der atopischen Dermatitis. Kürzlich wurde eine Aktualisierung der Leitlinie mit dem Titel „Systemtherapie bei Neurodermitis“ vorgenommen [75]. Im Folgenden sollen die wesentlichen Punkte kurz zusammengefasst werden; für ausführliche Informationen, siehe Werfel et al. [39].

Bei der Wahl der geeigneten Therapie ist nicht nur die Krankheitsschwere zu berücksichtigen, sondern auch das Vorliegen von potenziellen Provokationsfaktoren sowie von möglichen Begleiterkrankungen der Patienten. Die deutsche Leitlinie sieht ein Therapieschema vor, welche die Schwere der Symptome in vier Stufen einteilt. Die Therapiemaßnahmen der nächsthöheren Stufe bauen hierbei auf den therapeutischen Maßnahmen der niedrigeren Stufe auf.

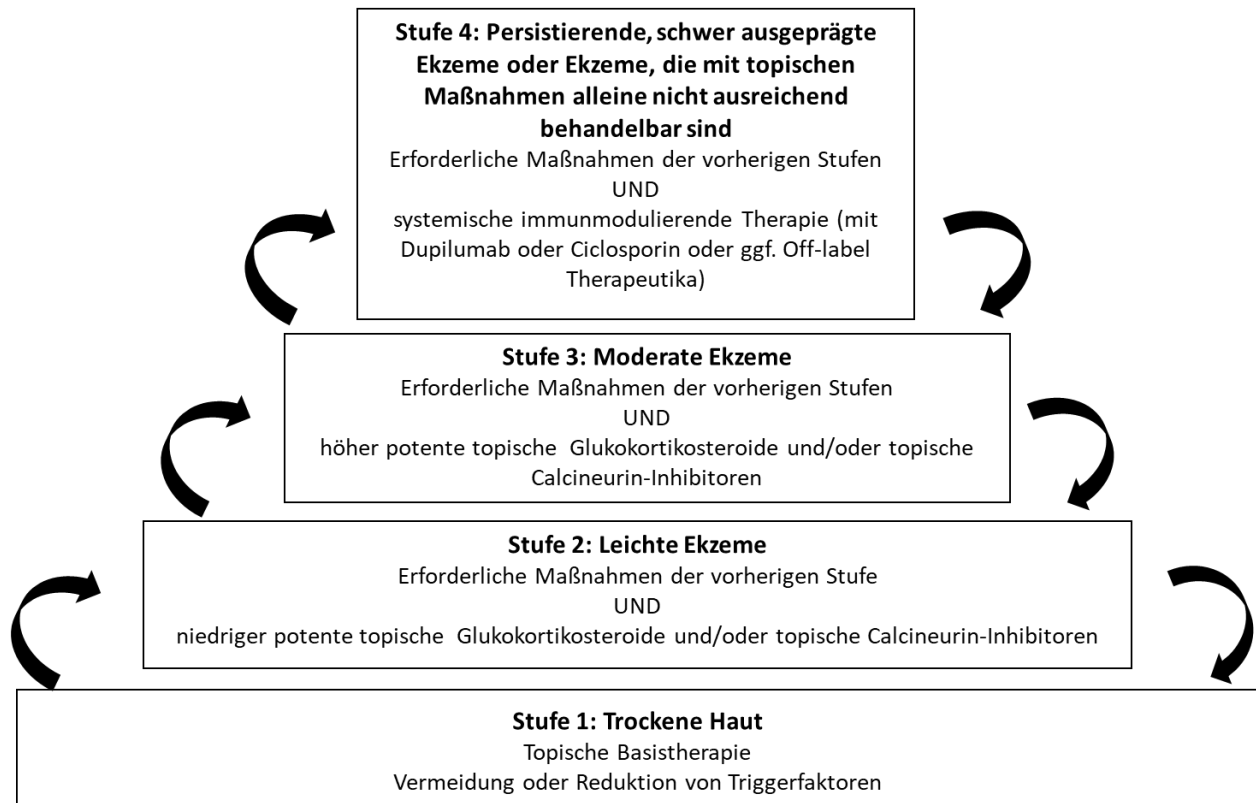


Abbildung 3-3: Stufentherapie der atopischen Dermatitis

Modifiziert nach Werfel [75].

Grundpfeiler jeder Therapie ist die Anwendung von Cremes und Salben, um der Haut Fett und Feuchtigkeit zuzuführen, um so der Entstehung trockener Haut vorzubeugen. Dies wird häufig als Basistherapie bezeichnet. Darüber hinaus werden die Patienten darauf hingewiesen, Provokationsfaktoren zu vermeiden.

Im akuten Krankheitsstadium leicht bis mittelschwer betroffener Patienten sind neben der Basispflege antientzündliche, topische Kortikosteroide (schwach oder mittelstark wirksame

TCS für leichte bzw. mittelschwere Ekzeme) anzuwenden. In den empfindlichen Bereichen von Gesicht, Hals, Genitalregion und Beugen können anstelle der TCS topische Calcineurin-Inhibitoren (TCNI) (z.B. Tacrolimus) zum Einsatz kommen. Die Anwendung von TCS und TCNI sollte zeitlich begrenzt sein. Als adjuvante nicht-medikamentöse Therapie in akuten Krankheitsphasen kann eine Therapie mit UV-Licht (Schmalband-UVB-[311 nm]; Breitband-UVB- und Breitband-UVA-Therapie) angewendet werden, die allerdings nicht mit TCNI oder Ciclosporin kombiniert werden darf. Bei chronisch rezidivierenden bzw. chronischen Läsionen und bei Nichtansprechen auf TCS, TCNI oder bei Vorliegen einer Superinfektion wird gemäß Leitlinie zusätzlich die Anwendung topischer antimikrobieller Wirkstoffe empfohlen.

Bei schwereren Verlaufsformen ist i.d. Regel die Anwendung systemischer Therapien angezeigt, falls die Therapien aus den niedrigeren Eskalationsstufen keine zufriedenstellende Wirkung zeigten. Mit der Aktualisierung der Leitlinie in diesem Jahr (2020) wurden die Voraussetzungen für die Anwendung von Systemtherapien weiter konkretisiert [75]. Demnach sind die allgemeinen Grundvoraussetzungen für die Anwendung einer Systemtherapie ein Mindestalter von 18 Jahren und eine klinisch gesicherte Diagnose der atopischen Dermatitis. Des Weiteren ist Voraussetzung, dass Patienten eine Mindest-Krankheitsschwere nach objektiven Maßstäben aufweisen; diese sind wie folgt (mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein):

- Globaler Schweregrad (PGA) von ≥ 3 auf einer 5-Punkte-Skala
- EASI > 15
- SCORAD > 40 / oSCORAD > 20
- Therapierefraktär befallene Körperoberfläche (BSA) $> 10\%$
- Therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven/sichtbaren Arealen
- Hohe Schubfrequenz (> 10 Schübe pro Jahr) unter Therapie

Hinsichtlich der subjektiven Belastung muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- DLQI > 10
- Juckreiz > 6 auf einer visuellen Analogskala oder numerischen Skala von jeweils 0-10
- Relevante Störung des Nachtschlafs wegen Juckreiz/Ekzem

Hinsichtlich der vorherigen Therapien muss mindestens eines der folgenden Kriterien gegeben sein:

- Kein hinreichendes Ansprechen auf lokale (topische) Therapie oder UV-Therapie
- Keine Aussicht auf Erfolg mit lokalen (topischen) Maßnahmen allein
- Vorherige Anwendung einer indizierten Systemtherapie ohne Erfolg (kein Ansprechen, Wirkverlust, Unverträglichkeit, Kontraindikationen)

Es wird empfohlen, die Indikation zur Systemtherapie der atopischen Dermatitis gemäß der oben genannten Kriterien zu dokumentieren.

In Deutschland sind bislang systemische Kortikosteroide, Ciclosporin und seit September 2017 Dupilumab für erwachsene Patienten zugelassen [52]. Gemäß Leitlinie kann auch die off-label Anwendung von Azathioprin, Mycophenolatmofetil und Methotrexat erwogen werden.

Therapeutischer Bedarf

Da die Baricitinib-Anwendung bei Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a), nicht vorgesehen ist, entfällt die Diskussion des therapeutischen Bedarfs für Patienten in Teilpopulation a. Dennoch sollen im Folgenden grundsätzliche Überlegungen zum therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet angestellt werden.

Die Krankheitslast für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ist hoch: Als chronische Erkrankung ist die atopische Dermatitis von einer Reihe krankheitsspezifischer Anzeichen und Symptomen gekennzeichnet, wobei der Juckreiz oftmals als das am belastendste Symptom empfunden wird. Langfristig kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten deutlich beeinträchtigt sein.

Für einige Patienten lindern die herkömmlichen Therapien nicht oder nur unzureichend die Beschwerden. Manchmal verlieren die Therapien die Wirksamkeit über die Zeit oder sie sind für einige Patienten unverträglich [76]. Außerdem steht nur eine begrenzte Auswahl systemischer Therapie-Optionen für solche Patienten zur Verfügung, die keine befriedigende Wirkung auf topische Therapien zeigen oder einer kontinuierlichen Langzeitanwendung von TCS bedürften [76]. Von den systemischen Therapien war bislang nur Dupilumab für die dauerhaft/kontinuierlich systemische Anwendung geeignet, und nun wird die Auswahl mit der Zulassung von Baricitinib erweitert.

Die Anwendung der bislang zugelassenen Arzneimittel unterliegt jeweils einer Reihe von Limitationen, welche im Folgenden kurz zusammengefasst werden.

Die kontinuierliche, langfristige Anwendung von TCS sollte vermieden werden, da diese u.a. zu einer Atrophie der Haut, Akne, perioralen Dermatitis oder auch zu einer Toleranzentwicklung der Haut führen kann [77]. Die Anwendung systemischer Kortikosteroide kann zwar zur Unterbrechung eines akuten Schubs bei Patienten mit schweren Formen einer

atopischen Dermatitis in Erwägung gezogen werden, auf eine Langzeitanwendung ist jedoch aufgrund des ungünstigen Wirksamkeits- Risiko-Verhältnisses zu verzichten [78]. Es ist zu beachten, dass die Wirksamkeit der oralen Kortikosteroide bei Kurzzeit-Anwendung allein auf Beobachtungen im Praxisalltag basiert, kontrollierte klinischen Studien existieren bislang nicht [39].

Die Anwendung von Ciclosporin ist nur zur Therapie der schweren atopischen Dermatitis bei erwachsenen Patienten angezeigt. Bei Anwendung von Ciclosporin ist das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen vs. Risiken vor dem Hintergrund der therapeutischen Alternativen individuell zu prüfen [75]. Aufgrund potentiell auftretender Nebenwirkungen (v.a. Bluthochdruck und Nierenschäden) soll Ciclosporin nur in begrenzter Dauer eingenommen werden. Die Einnahme sollte in der Regel auf ca. 4-6 Monate begrenzt und dann abgesetzt werden [39]. Zudem müssen die Patienten aus Sicherheitsgründen regelmäßig hinsichtlich Nierenfunktion und Blutdruck überwacht werden [39]. Gemäß einer Kohorten-Studie brachen ungefähr zwei Drittel der Patienten die Ciclosporin-Therapie innerhalb eines Jahres ab, wobei in fast der Hälfte der Fälle fehlende Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit der jeweilige Abbruchgrund war [79].

Mit Dupilumab steht seit 2017 das erste Biologikum zur Behandlung der atopischen Dermatitis zur Verfügung, welches in zweiwöchentlichen Intervallen subkutan injiziert wird. Dupilumab wird für die Therapie der chronischen, mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis empfohlen, die mit topischen Arzneimitteln alleine nicht ausreichend behandelt werden können [75]. Nicht alle Patienten erreichen unter Dupilumab ein klinisches Ansprechen. Unter Dupilumab besteht des Weiteren ein erhöhtes Risiko für Bindehautentzündungen und Reaktionen an der Injektionsstelle [80]. In einer Post-Marketing Studie berichtete mehr als jeder dritte Patient unter Dupilumab von einer Konjunktivitis [81]. Patienten, die generell orale Verabreichungen von Arzneimitteln bevorzugen, könnten durch die Art der Anwendung von der Dupilumab-Therapie abgehalten werden [82].

Seit dem 19.10.2020 ist mit Baricitinib das erste orale Arzneimittel mit neuartigem Wirkmechanismus in seiner Klasse in Europa zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib wurde in einem umfangreichen Studienprogramm an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und unzureichendem Ansprechen auf vorherige topische Therapien (und anderen medizinische Kurzzeitmaßnahmen) untersucht. Baricitinib zeichnet sich durch einen raschen Wirkeintritt aus, und führt zu einer klinisch relevanten und anhaltenden Linderung der Leitsymptome der atopischen Dermatitis sowie Verbesserung der Lebensqualität [83].

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.

Um möglichst aktuelle Daten zur Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis zu erhalten, wurde eigens eine GKV-Routinedatenanalyse für das vorliegende Dossier von Lilly in Auftrag gegeben. Für die bessere Lesbarkeit wird im Folgenden diese Studie als Lilly-GKV-Routinedatenanalyse bezeichnet. Die Plausibilität der Ergebnisse wurde mit folgenden Untersuchungen überprüft:

- Analysen aus einer orientierenden Literaturrecherche
- GKV-Routinedatenanalyse von Sanofi, die im Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, beschrieben wurde (zur Vereinfachung im Folgenden als Sanofi-GKV-Routinedatenanalyse bezeichnet) [84]:
 - retrospektive Analyse von Krankenkassen-Routinedaten, die auf Datensätzen von ca. 3 Millionen Versicherten aus insgesamt sieben gesetzlichen Krankenkassen basiert.
 - Zur Prävalenzberechnung für das Jahr 2015 wurden 679.238 Versicherte ab 15 Jahren und 647.880 Versicherte ab 20 Jahren, die von 2012 bis 2015 durchgängig versichert waren, analysiert.

Die nachfolgenden Berechnungen wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Prozentzahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Angaben zu Patienten werden als ganze Zahlen abgebildet.

Lilly-GKV-Routinedatenanalyse

Datenbasis

Für die Lilly-GKV-Routinedatenanalyse wurde die Forschungsdatenbank von Team Gesundheit GmbH herangezogen. Die Datenbank umfasste 5.067.995 Versicherte zwischen den Jahren 2013 und 2018 von acht gesetzlichen Krankenkassen. Sie enthielt routinemäßig erhobene, anonymisierte Krankenkassendaten wie bspw. Alter, Geschlecht, Versicherungsinformationen, Operationen- und Prozedurenschlüssel-Codes (OPS-Codes), Diagnosis Related Groups (DRGs), Kodierungen nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitszustände, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM-Codes), Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs

(EBM-Ziffern), Pharmazentralnummern (PZN) und die anatomisch-therapeutisch-chemischen-Klassifikationssysteme (ATC-Codes).

Methodik

Bei der Analyse handelt es sich um eine retrospektive, longitudinale Beobachtungsstudie. Die Versicherten mussten im Zeitraum von 2013 bis 2018 durchgehend versichert gewesen sein und in mindestens zwei Quartalen des Jahres 2018 die Diagnose der atopischen Dermatitis als gesicherte Diagnose (Diagnosesicherheit G) im ambulanten Sektor oder als Nebendiagnose im stationären Sektor dokumentiert haben oder mindestens eine Hauptdiagnose im stationären Sektor im Jahr 2018 aufweisen. Die Diagnosen beinhalteten folgende Kodierungen nach dem ICD-10-GM-Code: L20.0 (Prurigo Besnier), L20.8 (sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem), L20.9 (atopisches [endogenes] Ekzem, nicht näher bezeichnet). Diese fallen alle unter die Kodierung L20.- (atopisches [endogenes] Ekzem) und werden daher zur Vereinfachung im Folgenden als L20-Diagnosen zusammengefasst. Die Versicherten mussten bei der ersten der mindestens zwei Diagnosen im Jahr 2018 18 Jahre oder älter sein. Versicherte mit diesen Einschlusskriterien wurden als inzidente Patienten gezählt, wenn bei ihnen zwischen 2013 und 2017 keine Diagnose der atopischen Dermatitis kodiert wurde.

Die Ergebnisse der Analyse wurden durch eine Alters- und Geschlechtsstandardisierung anhand der KM6-Statistik, welche die Anzahl aller zum 01. Juli eines Jahres gesetzlich krankenversicherten Personen enthält, auf das Versichertenkollektiv der GKV aus dem Jahr 2018 extrapoliert¹ [85].

Angaben zur Prävalenz

Ergebnisse aus der Lilly-GKV-Routinedatenanalyse

Dauerhaft beobachtbar zwischen 2013 und 2018 waren 3.254.578 Versicherte, wovon 2.899.493 Versicherte im Jahr 2018 mindestens 18 Jahre alt waren. Dies stellte die analysierte Stichprobe für die weiteren Analysen dar.

61.264 Versicherte erfüllten die Diagnose der atopischen Dermatitis nach oben genannten Kriterien, woraus eine Prävalenz der Erkrankung von 2,11% resultierte (61.264/2.899.493). Die extrapolierte Prävalenz für alle Versicherten der GKV im Jahr 2018 beträgt 2,19% (Männer: 1,67%; Frauen: 2,65%) [85].

Abgleich mit Ergebnissen aus weiteren Quellen

Zum Abgleich der Prävalenzangabe basierend auf der Lilly-GKV-Routineanalyse wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Für eine adäquate Beurteilung wurden lediglich Studien zugrunde gelegt, die eine 12-Monats-Prävalenz wiedergeben. Bei der ersten Erhebungswelle der bevölkerungsbasierten Studie des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) wurden zwischen 2008 und 2011 knapp über

¹ Für die Hochrechnung in der Altersgruppe der 18-19-jährigen Patienten anhand der KM6-Daten des Jahres 2018 wurde eine Gleichverteilung der GKV-Versicherten in der Altersgruppe der 15-19-Jährigen angenommen. Die Hochrechnung erfolgte anhand 40% (=2/5) der GKV-Versicherten in der genannten Altersklasse.

8.000 Probanden zwischen 18 und 79 Jahren mittels eines standardisierten, computergestützten ärztlichen Interviews nach bereits ärztlich diagnostizierter atopischer Dermatitis befragt [86]. In einer weiteren populationsbasierten Untersuchung aus dem Jahr 2016 wurden knapp 10.000 Probanden webbasiert nach dem Vorliegen von Kriterien der atopischen Dermatitis analysiert [87]. Beide Untersuchungen berichten eine 12-Monats-Prävalenz von 2,2%. Bei der Analyse von GKV-Routinedaten der damaligen Gmünder Ersatzkasse (GEK) aus dem Jahr 2009 lag die Prävalenz bei den erwachsenen Versicherten bei 3,67% [88]. In einer weiteren GKV-Routinedatenanalyse basierend auf Daten aus dem Jahr 2018 wird eine auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands standardisierte Prävalenz von 4,6% berichtet [89]. Die höheren Prävalenzen im Vergleich zu dem Wert aus der Lilly-GKV-Routinedatenanalyse ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass für die Prävalenzzählung bereits eine Diagnose der atopischen Dermatitis im ambulanten oder stationären Sektor ausreichte. Die Analyse des Barmer-Arztreports 2020 umfasst zudem auch Kinder und Jugendliche.

Die Sanofi-GKV-Routinedatenanalyse weist hinsichtlich der Prävalenzberechnung ähnliche Einschlusskriterien wie die Lilly-GKV-Routinedatenanalyse auf und wendet im ambulanten Bereich ebenso das M2Q-Kriterium an. Für das Jahr 2015 wird eine auf die erwachsene Bevölkerung Deutschlands extrapolierte Prävalenz der atopischen Dermatitis zwischen 1,81% und 1,90% angegeben und kommt damit zu einem vergleichbaren Ergebnis wie die Lilly-GKV-Routinedatenanalyse [84].

Trotz mancher Unterschiede in der Methodik und den analysierten Stichproben zeigen die aufgezeigten Untersuchungen, dass sich die von der Lilly-GKV-Routinedatenanalyse berichtete alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz von 2,19% in einer plausiblen Größenordnung befindet. Da die Lilly-GKV-Routineanalyse eine hohe methodische Güte aufweist, auf einer großen repräsentativen Stichprobe und auf validierten ärztlichen Diagnosen beruht, nur erwachsene Patienten umfasst und unter diesen Kriterien die aktuellste Studie unter den hier beschriebenen Untersuchungen zur Prävalenz der atopischen Dermatitis darstellt, bewertet der pU die Prävalenz von 2,19% im Rahmen des vorliegenden Dossiers als am besten geeignet und legt diese für die folgenden Berechnungen zugrunde.

Herleitung der Anzahl der Erwachsenen mit diagnostizierter atopischer Dermatitis in Deutschland 2019

Zur Bestimmung der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland mit Diagnose der atopischen Dermatitis werden die zuletzt verfügbaren Zahlen zur Bevölkerungsgröße herangezogen. Gemäß des Statistischen Bundesamts beläuft sich der deutsche Bevölkerungsstand (basierend auf der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011) im Jahr 2019 auf 83.166.711 Bewohner (Stand: 31. Dezember 2019) [90]. Der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland vom Statistischen Bundesamt ist zu entnehmen, dass im Jahr 2019 84% der Bevölkerung mindestens 18 Jahre alt ist [91]. Hieraus resultiert die Anzahl Erwachsener in Deutschland für das Jahr 2019 von 69.860.037 ($83.166.711 \times 0,84$). Unter Zugrundelegung vergleichbarer administrativer Prävalenz unter GKV- und PKV-Versicherten ergeben sich für das entsprechende Jahr 1.529.935 Erwachsene in Deutschland mit diagnostizierter atopischer Dermatitis ($69.860.037$

x 0,0219). Die Herleitung ist in Tabelle 3-5 und in der beigefügten Excel-Tabelle dargestellt [92].

Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl erwachsener Patienten mit diagnostizierter atopischer Dermatitis in Deutschland

Population	Anzahl Deutsche Bevölkerung 2019
Bevölkerung Deutschlands 2019	83.166.711 ^a
Erwachsene Bevölkerung Deutschlands 2019	69.860.037 (83.166.711 x 0,84 ^b)
Erwachsene Bevölkerung Deutschlands mit diagnostizierter atopischer Dermatitis ^c	1.529.935 (69.860.037 x 0,0219 ^c)
<p>a. Bevölkerungsstand in Deutschland am 31. Dezember 2019 [90].</p> <p>b. Anteil Erwachsener an Gesamtbevölkerung Deutschlands auf Basis der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für 2019 [91].</p> <p>c. Auf das Jahr 2018 extrapolierte administrative Prävalenz basierend auf ICD-10-GM-Code: L20.0 (Prurigo Besnier), L20.8 (sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem), L20.9 (atopisches [endogenes] Ekzem, nicht näher bezeichnet) [85].</p>	

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz der atopischen Dermatitis

Die Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen variiert sowohl mit dem Alter als auch mit dem Geschlecht. Die höchsten Prävalenzen verzeichnen geschlechtsübergreifend die 18- bis 24-Jährigen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Erkrankungshäufigkeit ab, wobei sich bei Männern die Prävalenz ab einem Alter von 40 Jahren auf einem gleichbleibenden Niveau befindet. Innerhalb der einzelnen Altersgruppen weisen die Frauen eine höhere Prävalenz auf als die Männer. Der geschlechtsspezifische Unterschied gleicht sich jedoch bis zu einem Alter von 80 Jahren an [85].

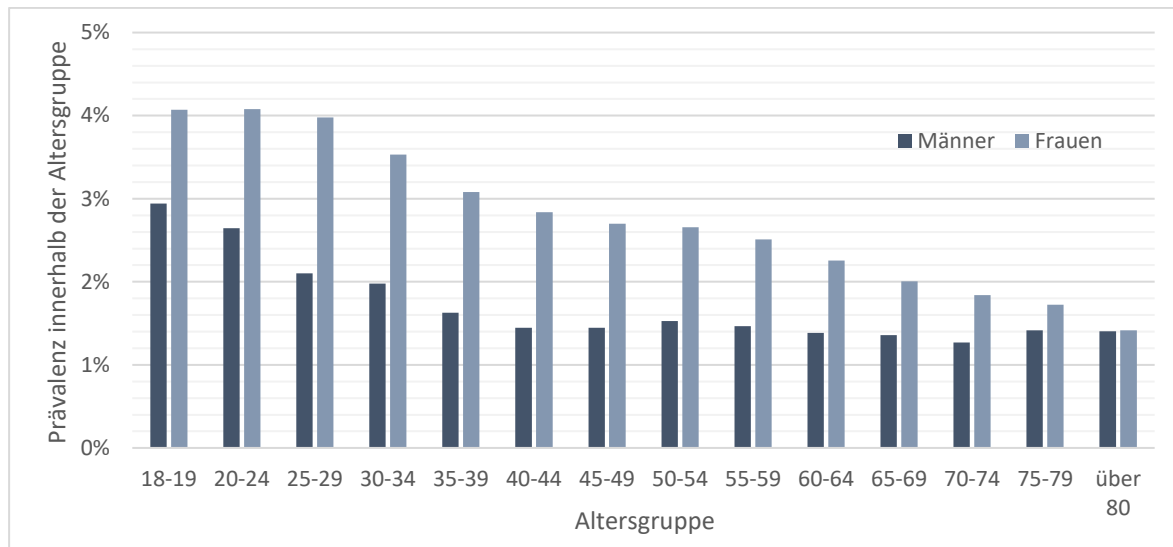


Abbildung 3-4: Prävalenz der atopischen Dermatitis nach Altersgruppe und Geschlecht

Die Mehrheit der Patienten mit atopischer Dermatitis sind Frauen (60,9%; bezogen auf die Versicherten mit entsprechender Diagnose in der Datenbank der Lilly-GKV-Routineanalyse) [85]. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt die Sanofi-GKV-Routineanalyse [84].

Angaben zur Inzidenz

Zur Berechnung der Inzidenz wurde ebenfalls die Lilly-GKV-Routinedatenanalyse herangezogen. Als inzidente Patienten wurden diejenigen Versicherten definiert, die 2018 unter den im oberen Abschnitt dargestellten Kriterien als prävalente Patienten in die Analyse einfließen, zwischen 2013 und 2017 allerdings keine Diagnose der atopischen Dermatitis im ambulanten oder stationären Sektor aufwiesen. Dies traf auf 7.027 Versicherte zu und resultierte in einer Inzidenz von 0,24% (7.027/2.899.493) für das Jahr 2018. Die auf Basis der GKV-Versicherten Deutschlands alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenz für 2019 beträgt 0,25% [85].

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Inzidenz

Hinsichtlich der alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede ergibt sich bei der Inzidenz ein mit der Prävalenz vergleichbares Bild. Allerdings gleichen sich die Inzidenzen der Männer und Frauen bereits etwas früher an, und die Neuerkrankungsrate für Männer ist ab einem Alter von 75 Jahren vergleichbar mit der Rate der Frauen (Abbildung 3-5).

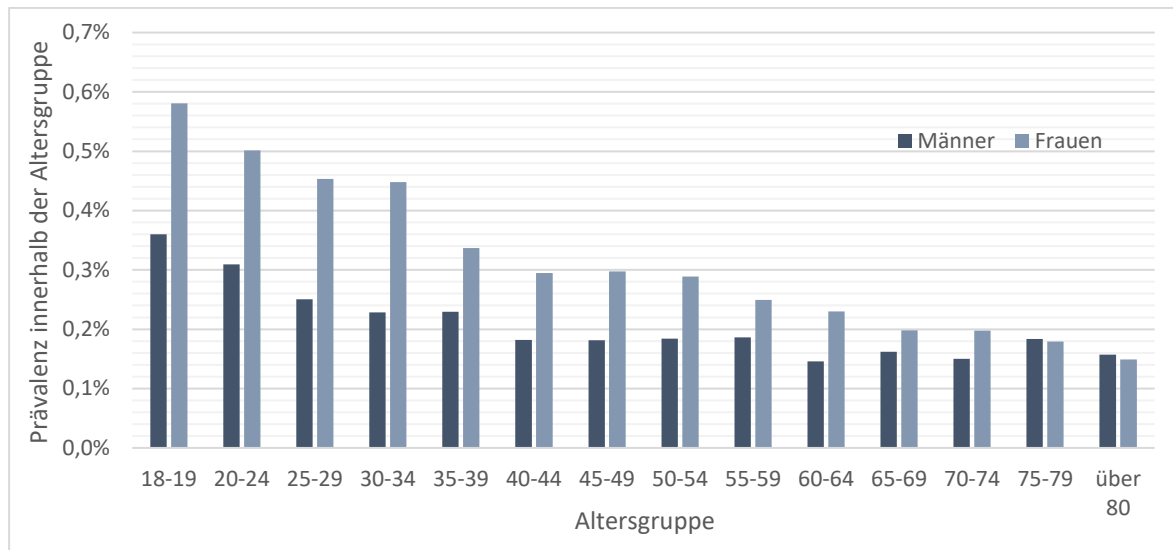


Abbildung 3-5: Inzidenz der atopischen Dermatitis nach Altersgruppe und Geschlecht

Einteilung der atopischen Dermatitis in Schweregrade

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, lässt sich die atopische Dermatitis in unterschiedliche Schweregrade einteilen. Grundsätzlich stehen verschiedene Messinstrumente zur Verfügung, um die Krankheitsschwere der atopischen Dermatitis einer leichten, mittelschweren, schweren und teils auch sehr schweren Form zuzuordnen. Da die Einteilung in Schweregrade nicht aus den Abrechnungsdaten der Krankenkassen ersichtlich ist, kann die Lilly-GKV-Routinedatenanalyse für die Häufigkeiten der einzelnen Kategorien nicht herangezogen werden. Stattdessen wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Bei einer von Regeneron Pharmaceuticals Inc. und Sanofi in Auftrag gegebenen Untersuchung wurden zunächst 9.971 erwachsene Probanden aus Deutschland mittels einer Internet-basierten Umfrage nach dem Vorhandensein einer atopischen Dermatitis analysiert und anschließend Schweregrade anhand patientenberichteter Angaben mittels der Messinstrumente Patient-Oriented-(PO)-SCORAD, Patient Oriented Eczema Measure (POEM) und Patient Global Assessment (PGA) erhoben [87]. Der PO-SCORAD ist der vom Patienten selbst ermittelte SCORAD. Der SCORAD berücksichtigt, wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, die flächenhafte Ausdehnung, die Intensität der Hautveränderungen und die subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit. Beim POEM werden die Häufigkeiten verschiedener Symptome der Erkrankung abgefragt (Ausprägungen der Hautläsionen, Schlaflosigkeit, Juckreiz). Beim PGA bewertet der Patient den von ihm selbst wahrgenommenen Schweregrad. Die Ergebnisse der Erhebung sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Anteile der Patienten nach Schweregrad der atopischen Dermatitis basierend auf unterschiedlichen Messinstrumenten

Quelle	Schweregrad			Erläuterung
	leicht	mittelschwer	schwer	
[87]	26%	57%	17%	Basierend auf PO-SCORAD ^a .
	25%	60%	15%	Basierend auf POEM ^b .
	43%	53%	4%	Basierend auf PGA ^c .
PGA: Patient Global Assessment; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; PO-SCORAD: Patient-oriented SCORing Atopic Dermatitis. a. 0-24: leicht; 25-49: mittelschwer; ≥ 50: schwer. b. 0-7: leicht; 8-16: mittelschwer; ≥ 16: schwer. c. Selbstberichtete Einteilung des Patienten in die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer.				

Gemäß der dargestellten Studie weist die Mehrzahl der erwachsenen Patienten eine mittelschwere bis schwere Form der Erkrankung auf. Abweichungen in den einzelnen Angaben je Schweregrad, vor allem bei der leichten und der schweren Form der atopischen Dermatitis,

sind auf die unterschiedliche Granularität der Messinstrumente und auf Unterschiede in den abgefragten Aspekten der Erkrankung zurückzuführen. Die dargestellten Ergebnisse unterliegen grundsätzlich einer Unsicherheit, da sie vom jeweils gewählten Schwellenwert zur Einteilung der Schweregrade abhängen, lediglich auf einer Studie beruhen, nicht alle Instrumente zur Messung der Schweregrade umfassen und die Rekrutierung in der zugrunde gelegten Studie zu einem Selektionsbias führen kann.

Die Untersuchungsergebnisse dienen lediglich der Einordnung der Häufigkeit der mittelschweren bis schweren Form der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen in Deutschland. Für die Herleitung der Zielpopulation, die auf Patienten begrenzt ist, die für eine systemische Therapie geeignet sind, werden diese Angaben nicht verwendet.

Unsicherheiten der Angaben zu Prävalenz und Inzidenz

Unsicherheiten in der Anzahl an erwachsenen prävalenten und inzidenten Patienten mit atopischer Dermatitis entstehen vor allem durch folgende Faktoren:

- Die für die Berechnung verwendete Prävalenz von 2,19% basiert lediglich auf einer Studie. Durch unterschiedliche Einschlusskriterien und Datensätze können Prävalenzen zwischen mehreren Studien variieren. Da die genannte Prävalenz allerdings auf einer Studie mit methodisch hoher Güte und auf einer großen repräsentativen Datenbasis beruht sowie in einer plausiblen Größenordnung mit den Studien liegt, die aus weiteren Quellen dargestellt wurden, wird diese Unsicherheit als sehr gering eingeschätzt.
- Für die Hochrechnung der prävalenten Patienten auf die Bevölkerung Deutschlands wurde eine administrative Prävalenz verwendet, d.h. die Prävalenz entstammt einer Stichprobe aus der Versichertengemeinschaft der GKV und es wurden lediglich diagnostizierte Fälle berücksichtigt. Eine höhere Prävalenz in der Bevölkerung Deutschlands ist daher zu vermuten. Zum einen wurde allerdings dargestellt, dass bevölkerungsbasierte Studien mit einer Prävalenz von 2,2% sehr nahe am Ergebnis der Lilly-GKV-Routinedatenanalyse liegen und sich demnach die bevölkerungsbasierte und administrative Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen sehr stark ähneln. Zum anderen ist für die Herleitung der Größe der prävalenten Bevölkerung im vorliegenden Dossier die administrative Prävalenz aussagekräftiger, da der Fokus auf den GKV-Versicherten in Deutschland liegt und es sich bei Baricitinib um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel handelt, das einer gesicherten Diagnose der atopischen Dermatitis bedarf.
- Abrechnungsdaten der Krankenkassen weisen einen zeitlichen Verzug auf, bei der vorliegenden Analyse handelt sich dabei um ein Jahr. Im nachfolgenden Abschnitt wird jedoch aufgezeigt, dass sich die Häufigkeit der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen in Deutschland in den letzten Jahren auf einem gleichbleibenden Niveau bewegte. Daher ist bei der Übertragung der Prävalenz von 2018 auf 2019 von einer sehr geringen Verzerrung auszugehen.

- Durch die Anwendung des M2Q-Kriteriums werden ambulante und stationäre Fälle mit Nebendiagnose einer atopischen Dermatitis im Jahr 2018 nicht berücksichtigt, die nur einmal eine Diagnose der atopischen Dermatitis im Jahr 2018 gestellt bekamen. Dadurch kann es zu einer Unterschätzung der Patienten mit sicherer Diagnose der Erkrankung kommen. Dies ist jedoch ein in der Versorgungsepidemiologie gängiges Vorgehen und dient der Nicht-Berücksichtigung von Kodierungsartefakten.

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.

Das RKI berichtet von einer Stabilisierung der Prävalenz der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen in Deutschland nach den 1990er-Jahren [93]. Vergleicht man die Barmer-Arztberichte der letzten fünf Jahre, die auf Daten von 2014 bis 2018 beruhen, findet man auch hier eine gleichbleibende Prävalenz [89; 94-97]. Im Vergleich zu der in der Sanofi-GKV-Routineanalyse berichteten Prävalenz zwischen 1,81% bis 1,9% aus dem Jahr 2015 gelangt die Lilly-GKV-Routineanalyse mit einer Erkrankungshäufigkeit von 2,19% basierend auf dem Jahr 2018 lediglich zu einem geringfügig höheren Wert. Im Hinblick auf die aufgeführten Aussagen aus der Literatur ist dies wohl eher auf die unterschiedlichen Datenbanken zurückzuführen als auf einen Anstieg der Erkrankungsrate. Daher wird die Annahme getroffen, dass die Prävalenz der atopischen Dermatitis und damit eng verbunden ebenso die Inzidenz in den nächsten 5 Jahren konstant bleiben.

Ausgehend von konstanten Prävalenzen und Inzidenzen in den kommenden Jahren wurden auf Basis der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [91] die Anzahl der prävalenten und inzidenten Erwachsenen mit atopischer Dermatitis in Deutschland bis einschließlich dem Jahr 2024 prognostiziert und in Tabelle 3-7 dargestellt. Zugrunde gelegt wurden bei der Bevölkerungsgröße dabei die neun Hauptvarianten, die vom Statistischen Bundesamt zur Berechnung der Bevölkerungsentwicklung genutzt werden und die sich aus unterschiedlichen Annahmen bezüglich der erwartenden Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos zusammensetzen. Aus den minimalen und maximalen Werten der verschiedenen Varianten pro Jahr wurden Spannen gebildet. Diese wurden mit der Prävalenz- bzw. Inzidenzrate der atopischen Dermatitis multipliziert [98]. Da in der Bevölkerungsentwicklung relativ geringe Schwankungen zu erwarten sind, bleibt auch die Anzahl der von der Erkrankung betroffenen Erwachsenen in Deutschland auf einem gleichbleibenden Niveau. Eine Prognose der Entwicklung von Erkrankungen über zukünftige Jahre hinweg unterliegt grundsätzlich einer großen Unsicherheit. Die dargestellte Herleitung stellt aktuell jedoch die bestmögliche Annäherung an die Entwicklung der Krankheitshäufigkeit über die Zeit dar.

Tabelle 3-7: Prognose der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen

	2020	2021	2022	2023	2024
Bevölkerungsgröße Erwachsener Deutschlands, in Millionen ^a	69,6	69,6-69,7	69,7	69,6-69,7	69,6-69,7
Prävalente erwachsene Bevölkerung ^b	1.524.240	1.524.240-1.526.430	1.526.430	1.524.240-1.526.430	1.524.240-1.526.430
Inzidente erwachsene Bevölkerung ^c	174.000	174.000-174.250	174.250	174.000-174.250	174.000-174.250
<p>a. Prognose der Bevölkerungsentwicklung Deutschlands in den Altersgruppen 18 bis 100 Jahre unter Zugrundelegung der 9 Hauptvarianten der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung durch das Statistische Bundesamt [91].</p> <p>b. Unter der Annahme einer konstanten Prävalenz bei Erwachsenen von 2,19%. Eigene Berechnung [98].</p> <p>c. Unter der Annahme einer konstanten Inzidenz bei Erwachsenen von 0,25%. Eigene Berechnung [98].</p>					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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)
Baricitinib Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a) ^a .	3.109 – 3.195	2.717 – 2.791
a. Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt, daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 Baricitinib wurde vom G-BA in folgende zwei Teilpopulationen unterteilt: [99]

1. Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a)
2. Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist (Teilpopulation b).

Wie in Abschnitt 3.1.2 bereits dargestellt, ist die Fragestellung a nach Auffassung des pU nicht relevant. Für die Vollständigkeit des Dossiers erfolgt jedoch nachfolgend die Herleitung der Größe von Teilpopulation a. Die nachfolgenden Berechnungen wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen.

Basierend auf den in Abschnitt 3.1.2 dargelegten Aspekten ist davon auszugehen, dass nur für einen geringen Anteil an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, potenziell auch eine kurzfristige systemische Therapie ausreichend ist. Allerdings gibt es keine wissenschaftliche Evidenz, die derartige Patienten beschreibt und die eine konkrete Quantifizierung dieser Patienten ermöglicht.

In Abschnitt 3.1.2 wurde auf Basis theoretischer Überlegungen ein Patienten-Subtyp repräsentativ für Teilpopulation a vorgestellt: Dieser umfasst Patienten mit wenigen, saisonal-auftretenden Schüben, die mit systemischen Kurzzeitmaßnahmen allein ausreichend behandelt

werden können, und die außerhalb des Schubs längere Phasen mit nur geringer Krankheitsaktivität aufweisen.

Dem pU liegt eine Patientenbefragung von Adelphi Research vor, die u.a. unterschiedliche Phänotypen der atopischen Dermatitis und deren prozentualen Verteilung bei Patienten untersuchte. Die Studie basiert auf einer Stichprobe von 41 Patienten [100].

Bei der Patientenbefragung handelt es sich um eine quantitative Online-Befragung von Erwachsenen in Deutschland aus dem Jahr 2017, die von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis betroffen sind. Die Diagnose und der Schweregrad der atopischen Dermatitis erfolgte nicht über eine direkte ärztliche Validierung, sondern indirekt über die Auskunft der Patienten. Diese mussten angeben, ob sie eine ärztliche Diagnose der Erkrankung erhalten haben und wie der Arzt den Schweregrad bewertete.

Den Patienten wurden fünf Graphen möglicher zeitlicher Verläufe der atopischen Dermatitis gezeigt. Die Graphen stellten indirekt die Fluktuationen des Schweregrads innerhalb eines Jahr dar. Der Schweregrad wurde operationalisiert über die Anstrengungen, die die Patienten zur Kontrolle ihrer Erkrankung unternehmen müssen. Die Patienten mussten einen Graphen auswählen, der am besten zu ihren Erfahrungen passte. Die Graphen sind in Abbildung 3-6 dargestellt. Die Graphen bildeten folgende Verläufe ab: Graph 1: „häufige mittelschwere Schübe“, Graph 2: „vereinzelter schwerer Schub“, Graph 3: „mehrmalige mittelschwere bis schwere Schübe“, Graph 4: „durchgängig schwer mit leichten Schwankungen“, Graph 5: „gleichbleibend schwer“.

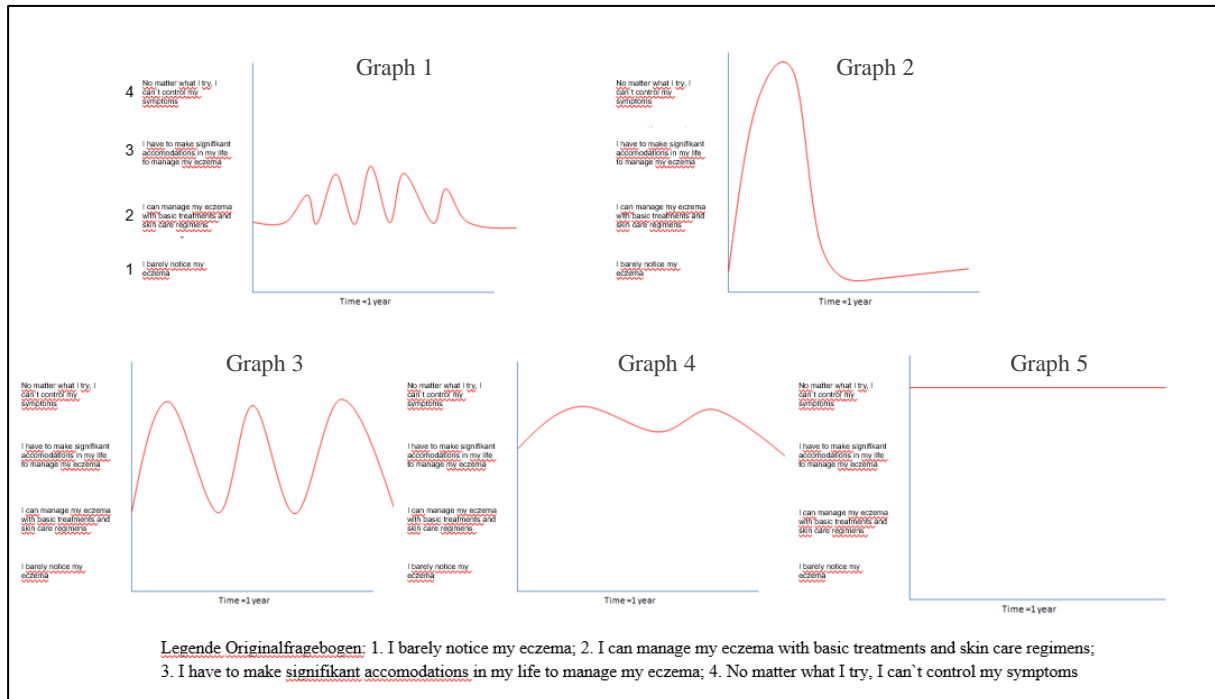


Abbildung 3-6: Verhalten von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zur Kontrolle ihrer Symptome über die Zeit

Modifiziert nach [100].

Der Krankheitsverlauf wie in Graph 2 dargestellt ist charakterisiert durch einen vereinzelt, schweren Schub der atopischen Dermatitis im Laufe eines Jahres, der nach Einschätzung des Patienten mit keiner ergriffenen Maßnahme kontrolliert werden kann. Außerhalb dieses Schubs nehmen die Patienten ihre Erkrankung kaum wahr. Damit repräsentiert dieser Graph annäherungsweise Patienten in Teilpopulation a, für welche nach den Überlegungen in Abschnitt 3.1.2 potenziell nicht für eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist, da eine systemische Kurzzeit/Intervalltherapie ausreichend ist. 5% der Befragten wählten diesen Graphen als denjenigen aus, der den Verlauf ihrer atopischen Dermatitis am besten beschreibt [100]. Dies entspricht also dem geschätzten Anteil von Teilpopulation a an der gesamten Zielpopulation.

Auch wenn die Studie mit Unsicherheiten behaftet ist, dürfte sie mangels validerer Daten die bestmögliche Datengrundlage zur Annäherung an die Größenordnung von Teilpopulation a darstellen. Zudem ist der prozentuale Anteil von 5% stimmig mit den vorangegangenen Überlegungen aus Abschnitt 3.1.2, dass nur ein geringer Teil von Patienten mit mittelschwerer und schwerer Krankheitsausprägung, für eine kurzfristige systemische Therapie angezeigt ist. Daher wird das Ergebnis der Studie für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Die vom G-BA festgelegte Zielpopulation teilt sich somit zu 5% in Patienten auf, für die eine nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist (Teilpopulation a), und zu 95% in Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierliche systemische Therapie angezeigt

ist (Teilpopulation b). Teilpopulation b beinhaltet Patienten, die für die Anwendung von Dupilumab geeignet sind, was aus der Festlegung der ZVT durch den G-BA gefolgert werden kann. Für die Anzahl der Patienten in Teilpopulation b in der GKV wird daher die GKV-Zielpopulation von Dupilumab aus dem Nutzenbewertungsverfahren zur atopischen Dermatitis aus dem Jahr 2017/2018 herangezogen. Der verantwortliche pU gab für die Zielpopulation von Dupilumab eine Spanne von 51.622 – 53.036 Patienten an [84], die vom G-BA bestätigt wurde [101]. In Teilpopulation a befinden sich folglich 2.717- 2.791 Patienten bezogen auf die GKV. Dies entspricht einem Verhältnis von 5% an der gesamten Zielpopulation. Die konkreten Berechnungsschritte hierzu und ebenso zur analogen Herleitung der Größe der Teilpopulation a in Deutschland können Tabelle 3-9 und den beigefügten Dokumenten entnommen werden [102]. Für nähere Informationen zur Herleitung der Teilpopulation b wird auf Modul 3B verwiesen.

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation a

Berechnungsschritte zur Herleitung von Teilpopulation a	Anzahl der Patienten in Deutschland	Anzahl der Patienten in der GKV
Ausgangsbasis: Anzahl der Patienten in Teilpopulation b	59.070 – 60.698 ^a	51.622 – 53.036 ^a
Gesamte Zielpopulation (Teilpopulation a + b)	62.179 – 63.893 (59.070 / 0,95 ^b ; 60.698 / 0,95 ^b)	54.339 - 55.827 (51.622 / 0,95 ^b ; 53.036 / 0,95 ^b)
Teilpopulation a	3.109 – 3.195 (62.179 x 0,05 ^c , 63.893 x 0,05 ^c)	2.717 – 2.791 (54.339x 0,05 ^c ; 55.827 x 0,05 ^c)
a. Zielpopulation von Dupilumab [84]. b. Annahme, dass Teilpopulation b 95% der gesamten Zielpopulation ausmacht. c. Annahme, dass Teilpopulation a 5% der gesamten Zielpopulation ausmacht [100].		

Die geringe Stichprobe kann sowohl zu einer Unter- als auch einer Überschätzung der Anzahl an Patienten in Teilpopulation a führen. Die Patientenbefragung schloss Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis unabhängig davon ein, ob sie für eine systemische Therapie infrage kommen. Dies kann zu einer Überschätzung der Anzahl an Patienten führen, die einen vereinzelt schweren Schub im Laufe eines Jahres aufweisen und ansonsten eine geringe Krankheitsaktivität aufweisen. Die Angabe der Patientenbefragung kann zudem überschätzt sein, da aufgrund der fehlenden Definition der ergriffenen Anstrengungen nicht eindeutig nachvollzogen werden kann, ob und welche Behandlungen der Patient außerhalb des Schubs angewandt hat. Eine objektive Bewertung des Schweregrads ist nicht erfolgt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Baricitinib	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/ kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a) ^a .	Nicht zutreffend ^a .	
a. Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt, daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a nicht von der Zulassung abgedeckt ist, ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant. Damit entfällt für diese Teilpopulation eine Angabe der Anzahl an Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bestehen kann.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und

Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Die Angaben aus Abschnitt 3.2.3 zu Prävalenz und Inzidenz erwachsener Patienten mit atopischer Dermatitis basieren auf einer von Lilly in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse (retrospektive Beobachtungsstudie auf der Datenbasis acht deutscher Krankenkassen). Die Ergebnisse wurden mit Analysen, die über eine orientierende Literaturrecherche in PubMed identifiziert wurden, und den Angaben aus dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Dupilumab von Sanofi aus dem Jahr 2017/2018 abgeglichen. Zur Bestimmung der Häufigkeit der Schweregrade der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen wurde ebenfalls eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Zur Herleitung der Größe der Teilpopulation a in Abschnitt 3.2.4 wurde eine Patientenbefragung von Adelphi Research herangezogen.

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. Bieber, T. 2010. Atopic dermatitis. *Annals of dermatology*, 22, 125-37.
2. Biedermann, T. 2006. Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica*, 86, 99-109.
3. Deckers, I. A., McLean, S., Linssen, S., Mommers, M., van Schayck, C. P. & Sheikh, A. 2012. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of

- atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PloS one*, 7, e39803.
4. Williams, H., Stewart, A., von Mutius, E., Cookson, W. & Anderson, H. R. 2008. Is eczema really on the increase worldwide? *The Journal of allergy and clinical immunology*, 121, 947-54.e15.
 5. Weidinger, S. & Novak, N. 2016. Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*, 387, 1109-22.
 6. Kezic, S., Novak, N., Jakasa, I., Jungersted, J. M., Simon, M., Brandner, J. M., Middelkamp-Hup, M. A. & Weidinger, S. 2014. Skin barrier in atopic dermatitis. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 19, 542-56.
 7. Cork, M. J., Danby, S. G., Vasilopoulos, Y., Hadgraft, J., Lane, M. E., Moustafa, M., Guy, R. H., Macgowan, A. L., Tazi-Ahnini, R. & Ward, S. J. 2009. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*, 129, 1892-908.
 8. Janssens, M., van Smeden, J., Gooris, G. S., Bras, W., Portale, G., Caspers, P. J., Vreeken, R. J., Hankemeier, T., Kezic, S., Wolterbeek, R., Lavrijsen, A. P. & Bouwstra, J. A. 2012. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *Journal of lipid research*, 53, 2755-66.
 9. Voegeli, R., Rawlings, A. V., Breternitz, M., Doppler, S., Schreier, T. & Fluhr, J. W. 2009. Increased stratum corneum serine protease activity in acute eczematous atopic skin. *The British journal of dermatology*, 161, 70-7.
 10. Schleimer, R. P., Kato, A., Kern, R., Kuperman, D. & Avila, P. C. 2007. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 120, 1279-84.
 11. Guttman-Yassky, E., Nogales, K. E. & Krueger, J. G. 2011. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127, 1420-32.
 12. Suarez-Farinas, M., Tintle, S. J., Shemer, A., Chiricozzi, A., Nogales, K., Cardinale, I., Duan, S., Bowcock, A. M., Krueger, J. G. & Guttman-Yassky, E. 2011. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127, 954-64.e1-4.
 13. Eyerich, K. & Novak, N. 2013. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy*, 68, 974-82.
 14. Batista, D. I., Perez, L., Orfali, R. L., Zaniboni, M. C., Samorano, L. P., Pereira, N. V., Sotto, M. N., Ishizaki, A. S., Oliveira, L. M., Sato, M. N. & Aoki, V. 2015. Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29, 1091-5.
 15. Cornelissen, C., Marquardt, Y., Czaja, K., Wenzel, J., Frank, J., Luscher-Firzlaff, J., Luscher, B. & Baron, J. M. 2012. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 129, 426-33, 33.e1-8.
 16. De Benedetto, A., Rafaels, N. M., McGirt, L. Y., Ivanov, A. I., Georas, S. N., Cheadle, C., Berger, A. E., Zhang, K., Vidyasagar, S., Yoshida, T., Boguniewicz, M., Hata, T., Schneider, L. C., Hanifin, J. M., Gallo, R. L., Novak, N., Weidinger, S., Beaty, T. H.,

- Leung, D. Y., Barnes, K. C. & Beck, L. A. 2011. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127, 773-86.e1-7.
17. Morizane, S., Yamasaki, K., Kajita, A., Ikeda, K., Zhan, M., Aoyama, Y., Gallo, R. L. & Iwatsuki, K. 2012. TH2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 130, 259-61.e1.
 18. Omori-Miyake, M., Yamashita, M., Tsunemi, Y., Kawashima, M. & Yagi, J. 2014. In vitro assessment of IL-4- or IL-13-mediated changes in the structural components of keratinocytes in mice and humans. *The Journal of investigative dermatology*, 134, 1342-50.
 19. Moniaga, C. S., Jeong, S. K., Egawa, G., Nakajima, S., Hara-Chikuma, M., Jeon, J. E., Lee, S. H., Hibino, T., Miyachi, Y. & Kabashima, K. 2013. Protease activity enhances production of thymic stromal lymphopoietin and basophil accumulation in flaky tail mice. *The American journal of pathology*, 182, 841-51.
 20. Ziegler, S. F., Roan, F., Bell, B. D., Stoklasek, T. A., Kitajima, M. & Han, H. 2013. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 66, 129-55.
 21. Divekar, R. & Kita, H. 2015. Recent advances in epithelium-derived cytokines (IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin) and allergic inflammation. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 15, 98-103.
 22. Wilson, S. R., The, L., Batia, L. M., Beattie, K., Katibah, G. E., McClain, S. P., Pellegrino, M., Estandian, D. M. & Bautista, D. M. 2013. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*, 155, 285-95.
 23. Buddenkotte, J. & Steinhoff, M. 2010. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy*, 65, 805-21.
 24. Cevikbas, F., Wang, X., Akiyama, T., Kempkes, C., Savinko, T., Antal, A., Kukova, G., Buhl, T., Ikoma, A., Buddenkotte, J., Soumelis, V., Feld, M., Alenius, H., Dillon, S. R., Carstens, E., Homey, B., Basbaum, A. & Steinhoff, M. 2014. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133, 448-60.
 25. Oh, M. H., Oh, S. Y., Lu, J., Lou, H., Myers, A. C., Zhu, Z. & Zheng, T. 2013. TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 191, 5371-82.
 26. Clark, J. D., Flanagan, M. E. & Telliez, J. B. 2014. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *Journal of medicinal chemistry*, 57, 5023-38.
 27. Schultz Larsen, F. 1993. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 28, 719-23.
 28. Ellinghaus, D., Baurecht, H., Esparza-Gordillo, J., Rodriguez, E., Matanovic, A., Marenholz, I., Hubner, N., Schaarschmidt, H., Novak, N., Michel, S., Maintz, L., Werfel, T., Meyer-Hoffert, U., Hotze, M., Prokisch, H., Heim, K., Herder, C., Hirota, T., Tamari, M., Kubo, M., Takahashi, A., Nakamura, Y., Tsoi, L. C., Stuart, P., Elder, J. T., Sun, L., Zuo, X., Yang, S., Zhang, X., Hoffmann, P., Nothen, M. M., Folster-Holst, R., Winkelmann, J., Illig, T., Boehm, B. O., Duerr, R. H., Buning, C., Brand, S., Glas, J., McAleer, M. A., Fahy, C. M., Kabesch, M., Brown, S., McLean, W. H., Irvine, A. D., Schreiber, S., Lee, Y. A., Franke, A. & Weidinger, S. 2013. High-density

- genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nature genetics*, 45, 808-12.
29. Esparza-Gordillo, J., Weidinger, S., Folster-Holst, R., Bauerfeind, A., Ruschendorf, F., Patone, G., Rohde, K., Marenholz, I., Schulz, F., Kerscher, T., Hubner, N., Wahn, U., Schreiber, S., Franke, A., Vogler, R., Heath, S., Baurecht, H., Novak, N., Rodriguez, E., Illig, T., Lee-Kirsch, M. A., Ciechanowicz, A., Kurek, M., Piskackova, T., Macek, M., Lee, Y. A. & Ruether, A. 2009. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nature genetics*, 41, 596-601.
30. Hirota, T., Takahashi, A., Kubo, M., Tsunoda, T., Tomita, K., Sakashita, M., Yamada, T., Fujieda, S., Tanaka, S., Doi, S., Miyatake, A., Enomoto, T., Nishiyama, C., Nakano, N., Maeda, K., Okumura, K., Ogawa, H., Ikeda, S., Noguchi, E., Sakamoto, T., Hizawa, N., Ebe, K., Saeki, H., Sasaki, T., Ebihara, T., Amagai, M., Takeuchi, S., Furue, M., Nakamura, Y. & Tamari, M. 2012. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nature genetics*, 44, 1222-6.
31. Paternoster, L., Standl, M., Chen, C. M., Ramasamy, A., Bonnelykke, K., Duijts, L., Ferreira, M. A., Alves, A. C., Thyssen, J. P., Albrecht, E., Baurecht, H., Feenstra, B., Sleiman, P. M., Hysi, P., Warrington, N. M., Curjuric, I., Myhre, R., Curtin, J. A., Groen-Blokhuis, M. M., Kerkhof, M., Saaf, A., Franke, A., Ellinghaus, D., Folster-Holst, R., Dermitzakis, E., Montgomery, S. B., Prokisch, H., Heim, K., Hartikainen, A. L., Pouta, A., Pekkanen, J., Blakemore, A. I., Buxton, J. L., Kaakinen, M., Duffy, D. L., Madden, P. A., Heath, A. C., Montgomery, G. W., Thompson, P. J., Matheson, M. C., Le Souef, P., St Pourcain, B., Smith, G. D., Henderson, J., Kemp, J. P., Timpson, N. J., Deloukas, P., Ring, S. M., Wichmann, H. E., Muller-Nurasyid, M., Novak, N., Klopp, N., Rodriguez, E., McArdle, W., Linneberg, A., Menne, T., Nohr, E. A., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., van Duijn, C. M., Rivadeneira, F., de Jongste, J. C., van der Valk, R. J., Wjst, M., Jogi, R., Geller, F., Boyd, H. A., Murray, J. C., Kim, C., Mentch, F., March, M., Mangino, M., Spector, T. D., Bataille, V., Pennell, C. E., Holt, P. G., Sly, P., Tiesler, C. M., Thiering, E., Illig, T., Imboden, M., Nystad, W., Simpson, A., Hottenga, J. J., Postma, D., Koppelman, G. H., Smit, H. A., Soderhall, C., Chawes, B., Kreiner-Moller, E., Bisgaard, H., Melen, E., Boomsma, D. I., Custovic, A., Jacobsson, B., Probst-Hensch, N. M., Palmer, L. J., Glass, D., Hakonarson, H., Melbye, M., *et al.* 2011. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nature genetics*, 44, 187-92.
32. Schaarschmidt, H., Ellinghaus, D., Rodriguez, E., Kretschmer, A., Baurecht, H., Lipinski, S., Meyer-Hoffert, U., Harder, J., Lieb, W., Novak, N., Folster-Holst, R., Esparza-Gordillo, J., Marenholz, I., Ruschendorf, F., Hubner, N., Reischl, E., Waldenberger, M., Gieger, C., Illig, T., Kabesch, M., Zhang, X. J., Xiao, F. L., Lee, Y. A., Franke, A. & Weidinger, S. 2015. A genome-wide association study reveals 2 new susceptibility loci for atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 136, 802-6.
33. Sun, L. D., Xiao, F. L., Li, Y., Zhou, W. M., Tang, H. Y., Tang, X. F., Zhang, H., Schaarschmidt, H., Zuo, X. B., Folster-Holst, R., He, S. M., Shi, M., Liu, Q., Lv, Y. M., Chen, X. L., Zhu, K. J., Guo, Y. F., Hu, D. Y., Li, M., Li, M., Zhang, Y. H., Zhang, X., Tang, J. P., Guo, B. R., Wang, H., Liu, Y., Zou, X. Y., Zhou, F. S., Liu, X. Y., Chen, G., Ma, L., Zhang, S. M., Jiang, A. P., Zheng, X. D., Gao, X. H., Li, P., Tu, C. X., Yin, X. Y., Han, X. P., Ren, Y. Q., Song, S. P., Lu, Z. Y., Zhang, X. L., Cui, Y., Chang, J., Gao, M., Luo, X. Y., Wang, P. G., Dai, X., Su, W., Li, H., Shen, C. P., Liu, S. X., Feng,

- X. B., Yang, C. J., Lin, G. S., Wang, Z. X., Huang, J. Q., Fan, X., Wang, Y., Bao, Y. X., Yang, S., Liu, J. J., Franke, A., Weidinger, S., Yao, Z. R. & Zhang, X. J. 2011. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. *Nature genetics*, 43, 690-4.
34. Waage, J., Standl, M., Curtin, J. A., Jessen, L. E., Thorsen, J., Tian, C., Schoettler, N., Flores, C., Abdellaoui, A., Ahluwalia, T. S., Alves, A. C., Amaral, A. F. S., Anto, J. M., Arnold, A., Barreto-Luis, A., Baurecht, H., van Beijsterveldt, C. E. M., Bleecker, E. R., Bonas-Guarch, S., Boomsma, D. I., Brix, S., Bunyavanich, S., Burchard, E. G., Chen, Z., Curjuric, I., Custovic, A., den Dekker, H. T., Dharmage, S. C., Dmitrieva, J., Duijts, L., Ege, M. J., Gauderman, W. J., Georges, M., Gieger, C., Gilliland, F., Granell, R., Gui, H., Hansen, T., Heinrich, J., Henderson, J., Hernandez-Pacheco, N., Holt, P., Imboden, M., Jaddoe, V. W. V., Jarvelin, M. R., Jarvis, D. L., Jensen, K. K., Jonsdottir, I., Kabesch, M., Kaprio, J., Kumar, A., Lee, Y. A., Levin, A. M., Li, X., Lorenzo-Diaz, F., Melen, E., Mercader, J. M., Meyers, D. A., Myers, R., Nicolae, D. L., Nohr, E. A., Palviainen, T., Paternoster, L., Pennell, C. E., Pershagen, G., Pino-Yanes, M., Probst-Hensch, N. M., Ruschendorf, F., Simpson, A., Stefansson, K., Sunyer, J., Sveinbjornsson, G., Thiering, E., Thompson, P. J., Torrent, M., Torrents, D., Tung, J. Y., Wang, C. A., Weidinger, S., Weiss, S., Willemsen, G., Williams, L. K., Ober, C., Hinds, D. A., Ferreira, M. A., Bisgaard, H., Strachan, D. P. & Bonnelykke, K. 2018. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. *Nature genetics*, 50, 1072-80.
35. Palmer, C. N., Irvine, A. D., Terron-Kwiatkowski, A., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S. P., Goudie, D. R., Sandilands, A., Campbell, L. E., Smith, F. J., O'Regan, G. M., Watson, R. M., Cecil, J. E., Bale, S. J., Compton, J. G., DiGiovanna, J. J., Fleckman, P., Lewis-Jones, S., Arseculeratne, G., Sergeant, A., Munro, C. S., El Houate, B., McElreavey, K., Halkjaer, L. B., Bisgaard, H., Mukhopadhyay, S. & McLean, W. H. 2006. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics*, 38, 441-6.
36. Rodriguez, E., Baurecht, H., Herberich, E., Wagenpfeil, S., Brown, S. J., Cordell, H. J., Irvine, A. D. & Weidinger, S. 2009. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 123, 1361-70.e7.
37. Barnes, K. C. 2010. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125, 16-29.e1-11; quiz 30-1.
38. Folster-Holst, R. 2017. [Neurodermatitis : Atopy of the skin]. *Ophthalmologe*, 114, 498-503.
39. Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Folster-Holst, R., Gieler, U., Heratizadeh, A., Kahle, J., Kapp, A., Nast, A., Nemat, K., Ott, H., Przybilla, B., Roecken, M., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., Schwennesen, T., Staab, D. & Worm, M. 2016. Leitlinie Neurodermitis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 14, e1-75.
40. Scheerer, C. & Eyerich, K. 2018. Pathogenesis of atopic dermatitis. [German]. *Hautarzt*, 69, 191-6.
41. Thyssen, J. P., Halling-Sonderby, A. S., Wu, J. J. & Egeberg, A. 2019. Pain severity and use of analgesic medication in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *The British journal of dermatology*.

42. Vakharia, P. P., Chopra, R., Sacotte, R., Patel, K. R., Singam, V., Patel, N., Immaneni, S., White, T., Kantor, R., Hsu, D. Y. & Silverberg, J. I. 2017. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 119, 548-52.e3.
43. Spergel, J. M. & Paller, A. S. 2003. Atopic dermatitis and the atopic march. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 112, S118-27.
44. Williams, H. C. & Strachan, D. P. 1998. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *The British journal of dermatology*, 139, 834-9.
45. Garmhausen, D., Hagemann, T., Bieber, T., Dimitriou, I., Fimmers, R., Diepgen, T. & Novak, N. 2013. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*, 68, 498-506.
46. Illi, S., von Mutius, E., Lau, S., Nickel, R., Gruber, C., Niggemann, B. & Wahn, U. 2004. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 113, 925-31.
47. Guttman-Yassky, E., Nogales, K. E. & Krueger, J. G. 2011. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127, 1110-8.
48. Eichenfield, L. F., Ahluwalia, J., Waldman, A., Borok, J., Udkoff, J. & Boguniewicz, M. 2017. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 139, S49-S57.
49. Hanifin, J. M. & Rajka, G. 1980. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener, Suppl.* 92, 44-7.
50. Eichenfield, L. F., Hanifin, J. M., Luger, T. A., Stevens, S. R. & Pride, H. B. 2003. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49, 1088-95.
51. Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Chamlin, S. L., Feldman, S. R., Hanifin, J. M., Simpson, E. L., Berger, T. G., Bergman, J. N., Cohen, D. E., Cooper, K. D., Cordoro, K. M., Davis, D. M., Krol, A., Margolis, D. J., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Silverman, R. A., Williams, H. C., Elmets, C. A., Block, J., Harrod, C. G., Smith Begolka, W. & Sidbury, R. 2014. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 338-51.
52. Werfel, T., Wollenberg, A., Pumnea, T. & Heratizadeh, A. 2018. New aspects in systemic treatment of atopic dermatitis. [German]. *Hautarzt*, 69, 217-24.
53. Werfel, T., Allam, J. P., Biedermann, T., Eyerich, K., Gilles, S., Guttman-Yassky, E., Hoetzenecker, W., Knol, E., Simon, H. U., Wollenberg, A., Bieber, T., Lauener, R., Schmid-Grendelmeier, P., Traidl-Hoffmann, C. & Akdis, C. A. 2016. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 138, 336-49.
54. Leshem, Y. A., Hajar, T., Hanifin, J. M. & Simpson, E. L. 2015. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *The British journal of dermatology*, 172, 1353-7.
55. Chopra, R., Vakharia, P. P., Sacotte, R., Patel, N., Immaneni, S., White, T., Kantor, R., Hsu, D. Y. & Silverberg, J. I. 2017. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 177, 1316-21.

56. Ring, J., Alomar, A., Bieber, T., Deleuran, M., Fink-Wagner, A., Gelmetti, C., Gieler, U., Lipozencic, J., Luger, T., Oranje, A. P., Schafer, T., Schwennesen, T., Seidenari, S., Simon, D., Stander, S., Stingl, G., Szalai, S., Szepietowski, J. C., Taieb, A., Werfel, T., Wollenberg, A. & Darsow, U. 2012. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26, 1045-60.
57. Wollenberg, A., Oranje, A., Deleuran, M., Simon, D., Szalai, Z., Kunz, B., Svensson, A., Barbarot, S., von Kobyletzki, L., Taieb, A., de Bruin-Weller, M., Werfel, T., Trzeciak, M., Vestergard, C., Ring, J. & Darsow, U. 2016. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 30, 729-47.
58. Futamura, M., Leshem, Y. A., Thomas, K. S., Nankervis, H., Williams, H. C. & Simpson, E. L. 2016. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74, 288-94.
59. Boguniewicz, M., Alexis, A. F., Beck, L. A., Block, J., Eichenfield, L. F., Fonacier, L., Guttman-Yassky, E., Paller, A. S., Pariser, D., Silverberg, J. I. & Lebwohl, M. 2017. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 5, 1519-31.
60. Maksimovic, N., Jankovic, S., Marinkovic, J., Sekulovic, L. K., Zivkovic, Z. & Spiric, V. T. 2012. Health-related quality of life in patients with atopic dermatitis. *The Journal of dermatology*, 39, 42-7.
61. Long, C. C., Funnell, C. M., Collard, R. & Finlay, A. Y. 1993. What do members of the National Eczema Society really want? *Clinical and experimental dermatology*, 18, 516-22.
62. Schmid-Ott, G., Burchard, R., Niederauer, H. H., Lamprecht, F. & Kunsebeck, H. W. 2003. [Stigmatization and quality of life of patients with psoriasis and atopic dermatitis]. *Hautarzt*, 54, 852-7.
63. Kiebert, G., Sorensen, S. V., Revicki, D., Fagan, S. C., Doyle, J. J., Cohen, J. & Fivenson, D. 2002. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *International journal of dermatology*, 41, 151-8.
64. Kurwa, H. A. & Finlay, A. Y. 1995. Dermatology in-patient management greatly improves life quality. *The British journal of dermatology*, 133, 575-8.
65. Jeon, C., Yan, D., Nakamura, M., Sekhon, S., Bhutani, T., Berger, T. & Liao, W. 2017. Frequency and Management of Sleep Disturbance in Adults with Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatology and therapy*, 7, 349-64.
66. Dinges, D. F., Pack, F., Williams, K., Gillen, K. A., Powell, J. W., Ott, G. E., Aptowicz, C. & Pack, A. I. 1997. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*, 20, 267-77.
67. Langenbruch, A., Radtke, M., Franzke, N., Ring, J., Foelster-Holst, R. & Augustin, M. 2014. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28, 719-26.
68. Sanders, K. M. & Akiyama, T. 2018. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 87, 17-26.

69. Wittkowski, A., Richards, H. L., Griffiths, C. E. & Main, C. J. 2004. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. *Journal of psychosomatic research*, 57, 195-200.
70. Zuberbier, T., Orlow, S. J., Paller, A. S., Taieb, A., Allen, R., Hernanz-Hermosa, J. M., Ocampo-Candiani, J., Cox, M., Langeraar, J. & Simon, J. C. 2006. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 118, 226-32.
71. Misery, L., Finlay, A. Y., Martin, N., Boussetta, S., Nguyen, C., Myon, E. & Taieb, C. 2007. Atopic dermatitis: impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 215, 123-9.
72. Schmitt, J., Romanos, M., Pfennig, A., Leopold, K. & Meurer, M. 2009. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *The British journal of dermatology*, 161, 878-83.
73. Dalgard, F. J., Gieler, U., Tomas-Aragones, L., Lien, L., Poot, F., Jemec, G. B. E., Misery, L., Szabo, C., Linder, D., Sampogna, F., Evers, A. W. M., Halvorsen, J. A., Balieva, F., Szepietowski, J., Romanov, D., Marron, S. E., Altunay, I. K., Finlay, A. Y., Salek, S. S. & Kupfer, J. 2015. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *The Journal of investigative dermatology*, 135, 984-91.
74. Holm, E. A., Esmann, S. & Jemec, G. B. 2006. The handicap caused by atopic dermatitis--sick leave and job avoidance. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 20, 255-9.
75. Werfel, T., Heratizadeh, A., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Fölster-Holst, R., Kahle, J., Kapp, A., Nemat, K., Ott, H., Peters, E., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., Schwennesen, T., Staab, D., Traidl-Hoffmann, C., Werner, R., Wollenberg, A. & Worm, M. 2020. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0] Verfügbar unter:
https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf [Zugriff am 10. Juli 2020].
76. Hajar, T., Gontijo, J. R. V. & Hanifin, J. M. 2018. New and developing therapies for atopic dermatitis. *Anais brasileiros de dermatologia*, 93, 104-7.
77. Hengge, U. R., Ruzicka, T., Schwartz, R. A. & Cork, M. J. 2006. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54, 1-15; quiz 6-8.
78. Wollenberg, A., Barbarot, S., Bieber, T., Christen-Zaech, S., Deleuran, M., Fink-Wagner, A., Gieler, U., Girolomoni, G., Lau, S., Muraro, A., Czarnecka-Operacz, M., Schafer, T., Schmid-Grendelmeier, P., Simon, D., Szalai, Z., Szepietowski, J. C., Taieb, A., Torrelo, A., Werfel, T. & Ring, J. 2018. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32, 850-78.
79. van der Schaft, J., Politiek, K., van den Reek, J., Christoffers, W. A., Kievit, W., de Jong, E., Bruijnzeel-Koomen, C., Schuttelaar, M. L. A. & de Bruin-Weller, M. S. 2015. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 172, 1621-7.

80. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2020. Fachinformation - Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. Verfügbar unter: fachinfo.de [Zugriff am 09. September 2020].
81. Faiz, S., Giovannelli, J., Podevin, C., Jachiet, M., Bouaziz, J. D., Reguiat, Z., Nosbaum, A., Lasek, A., Ferrier le Bouedec, M. C., Du Thanh, A., Raison-Peyron, N., Tetart, F., Duval-Modeste, A. B., Misery, L., Aubin, F., Domp Martin, A., Morice, C., Droitcourt, C., Soria, A., Arnault, J. P., Delaunay, J., Mahe, E., Richard, M. A., Schoeffler, A., Lacour, J. P., Begon, E., Walter-Lepage, A., Dillies, A. S., Rappelle-Duruy, S., Barete, S., Bellon, N., Beneton, N., Valois, A., Barbarot, S., Senechal, J. & Staumont-Salle, D. 2019. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81, 143-51.
82. Fayad, F., Ziade, N. R., Merheb, G., Attoui, S., Aiko, A., Mroue, K. & Masri, A. F. 2018. Patient preferences for rheumatoid arthritis treatments: results from the national cross-sectional LERACS study. *Patient preference and adherence*, 12, 1619-25.
83. Lilly Research Laboratories Eli Lilly and Company 2019. 2.5. Clinical Overview - Baricitinib Atopic Dermatitis.
84. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dupilumab (Dupixent®) Modul 3 A - Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2203/2017-12-01_Modul3A_Dupilumab.pdf [Zugriff am 10. Juli 2020].
85. LinkCare GmbH 2020. Atopische Dermatitis bei Versicherten ≥ 18 Jahre – Eine GKV-Routinedatenanalyse zur Betrachtung der Prävalenz, Inzidenz und Medikamentenverordnungen im Jahr 2018.
86. Langen, U., Schmitz, R. & Steppuhn, H. 2013. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). 56. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/1479/20xkoi9E0FU4w.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Zugriff am 10. Juli 2020].
87. Barbarot, S., Auziere, S., Gadkari, A., Girolomoni, G., Puig, L., Simpson, E. L., Margolis, D. J., de Bruin-Weller, M. & Eckert, L. 2018. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*, 73, 1284-93.
88. Radtke, M. A., Schäfer, I., Glaeske, G., Jacobi, A. & Augustin, M. 2017. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31, 151-7.
89. Grobe, T. G., Steinmann, S. & Szecsenyi, J. 2020. BARMER Arztreport 2020 - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 21. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/227512/4f989562e2da4b0fbc785f15ff011ebe/data/dl-arztreport2020-komplett.pdf> [Zugriff am 22. September 2020].
90. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2020. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html;jsessionid=CF7DF5D7E1DC911FF8138593DAB5628F.internet8741?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html;jsessionid=CF7DF5D7E1DC911FF8138593DAB5628F.internet8741?view=main[Print]) [Zugriff am 17. Juli 2020].

91. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2019. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!a=18,100&g> [Zugriff am 17. Juli 2020].
92. Lilly Deutschland GmbH 2020. Herleitung prävalente Patienten 2019.
93. Robert Koch Institut. 2015. Gesundheit in Deutschland. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=FA2E3859F62AA575CE1CDBD5EFD7A8F0.internet061?_blob=publicationFile [Zugriff am 10. Juli 2020].
94. Grobe, T. G., Steinmann, S. & Szecsenyi, J. 2016. BARMER Arztreport 2016 - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 37. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/36738/41528a9e5704bb8d47e25e00707af4ba/data/pdf-arztreport-2016.pdf> [Zugriff am 17. Juli 2020].
95. Grobe, T. G., Steinmann, S. & Szecsenyi, J. 2017. BARMER Arztreport 2017 - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 1. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/99196/40985c83a99926e5c12eeca0a50e0ee/data/dl-barmer-arztreport-2017.pdf> [Zugriff am 17. Juli 2020].
96. Grobe, T. G., Steinmann, S. & Szecsenyi, J. 2018. BARMER Arztreport 2018 - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 7. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/144368/08f7b513fdb6f06703c6e9765ee9375f/data/dl-barmer-arztreport-2018.pdf>.
97. Grobe, T. G., Steinmann, S. & Szecsenyi, J. 2019. BARMER Arztreport 2019 - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 14. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/192572/d716a1cbc5eec45894a3f47b62145e5e/data/dl-arztreport2019-komlett.pdf> [Zugriff am 17. Juli 2020].
98. Lilly Deutschland GmbH 2020. Eigene Berechnung Prävalenz-Inzidenzprognose
99. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Beratungsanforderungen 2017-B-142 und 2018-B-217; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
100. Adelphi Research 2017. Baricitinib Atopic Dermatitis - Global Quantitative Report.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf [Zugriff am 10. Juli 2020].
102. Lilly Deutschland GmbH 2020. Schätzung der Größe der Teilpopulation a.

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 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a)			
Baricitinib		1 x täglich, oral	Patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Topische Therapien</i>				
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortisonbutyrat		2 x täglich für 8 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich	
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolonaceponat		1 x täglich für 6 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich	
TCS Klasse IV Bsp.: Clobetasolpropionat		1 x täglich für 2 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich	
Tacrolimus		2 x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich	
<i>Systemische Therapien</i>				
Systemische Kortikosteroide				
Bsp.: Prednison		1 x täglich, oral	Patientenindividuell unterschiedlich	
Bsp.: Prednisolon		1 x täglich, oral	Patientenindividuell unterschiedlich	
Ciclosporin		2 x täglich, oral	Patientenindividuell unterschiedlich	
<i>UV-Therapien</i>				
NB-UVB		Patientenindividuell unterschiedlich		
Balneophototherapie		Patientenindividuell unterschiedlich		
TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolette Strahlung; UVB: ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B; NB-UVB: Schmalband-UVB (311 nm). 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.				

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Baricitinib wird 1-mal täglich oral eingenommen [1]. Unter der Annahme einer nicht kontinuierlichen/dauerhaften Anwendung von systemischen Therapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Patientenpopulation a ist von einer patientenindividuellen Anzahl und Dauer von Behandlungen mit Baricitinib auszugehen, die sich primär an dem Auftreten von Schüben orientieren. Der pU weist darauf hin, dass diese Art der Anwendung nicht von der Zulassung abgedeckt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Topische Kortikosteroide

In den G-BA-Beschlüssen zu Dupilumab in der Indikation der atopischen Dermatitis vom 17. Mai 2018 und vom 20. Februar 2020 wurden für die topischen Kortikosteroide der Klasse II bzw. III bzw. IV beispielhaft Hydrocortisonbutyrat bzw. Methylprednisolonaceponat bzw. Clobetasolpropionat dargestellt [2; 3]. Hydrocortisonbutyrat wird im Normalfall 2-mal täglich aufgetragen. Bei Abklingen der Symptomatik ist oftmals eine 1-mal tägliche Anwendung ausreichend. Die Behandlungsdauer sollte maximal 8 Wochen betragen [4]. Methylprednisolonaceponat wird 1-mal täglich auf die betroffenen Hautpartien aufgetragen und sollte eine Anwendungsdauer von 6 Wochen nicht überschreiten [5]. Clobetasolpropionat wird ebenfalls 1-mal täglich angewandt, wobei die Anwendungsdauer auf höchstens 2 Wochen beschränkt werden sollte [6].

Tacrolimus

Gemäß Fachinformation wird der topische Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet. Die Behandlung soll nicht langfristig kontinuierlich erfolgen. Die Therapie wird mit einer 2-mal täglichen Anwendung begonnen und bis zur Abheilung der betroffenen Hautbereiche fortgesetzt. Bei entsprechender Besserung der Symptomatik kann die Wirkstärke oder die Anwendungshäufigkeit reduziert werden. In der Erhaltungstherapie, die für Patienten infrage kommt, die auf eine bis zu 6 Wochen dauernde Behandlung ansprechen, wird eine niedrigere Anwendungshäufigkeit empfohlen [7]. Der G-BA setzt in seinem Beschluss zu Dupilumab 2018 eine 2-mal tägliche Anwendung für Tacrolimus an [8].

Gemäß den Tragenden Gründen des G-BA-Beschlusses zu Dupilumab vom 17. Mai 2018 werden die topischen Therapieoptionen je nach Ausprägung und Lokalisation der Erkrankung patientenindividuell eingesetzt. Da die Therapie insbesondere an das patientenindividuelle Auftreten der Schübe angepasst wird, setzt der G-BA die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer von Tacrolimus und den topischen Kortikosteroiden als patientenindividuell an [8].

Systemische Kortikosteroide

Als Vertreter der systemischen Kortikosteroide benennt der G-BA in seinem Beschluss vom 17. Mai 2018 zu Dupilumab sowohl Prednison als auch Prednisolon [2]. Die Gabe systemischer Kortikosteroide erfolgt als Schubtherapie [9]. Daher werden die Anzahl der Behandlungen und

die jeweilige Dauer als patientenindividuell unterschiedlich festgesetzt [8]. Prednison und Prednisolon werden in der Regel 1-mal täglich gegeben [10; 11].

Ciclosporin

Ciclosporin wird in zwei getrennten Einzeldosen gleichmäßig über den Tag verteilt eingenommen. Sobald eine zufriedenstellende Besserung erreicht werden konnte, sollte die Dosis allmählich reduziert werden und nach Möglichkeit abgesetzt werden. Bei Wiederauftretenden Symptomen kann erneut mit Ciclosporin behandelt werden [12]. Der G-BA setzt die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer als patientenindividuell an und spricht sich in den Tragenden Gründen zum Beschluss von Dupilumab vom 17. Mai 2018 aufgrund des Nebenwirkungsprofils gegen eine längere Gabe von Ciclosporin aus [8].

Therapien mit ultraviolettem Licht (UV-Therapien)

Als nicht-medikamentöse ZVT legte der G-BA die UVA- (allerdings ohne UVA1), die NB-UVB-Therapie und die Balneophototherapie fest [13]. Unter die UVA-Therapie fällt u.a. die Photochemotherapie, bei welcher der UVA-Bestrahlung eine Behandlung mit photosensibilisierendem Psoralen vorausgeht (auch Psoralen-UVA-Therapie [PUVA] genannt) [14]. Auch wenn die Psoralen-Gabe über ein Bad (Bade-PUVA) (alternativ auch als Creme) oder in oraler Form für die Behandlung der atopischen Dermatitis empfohlen wird [14-16], ist die Bade-PUVA zum einen in der Indikation der atopischen Dermatitis nicht erstattungsfähig [17] und zum anderen ist ein für die PUVA notwendiges Psoralen-Derivat aktuell auf dem deutschen Markt nicht verfügbar. Daher werden lediglich die NB-UVB-Therapie und die Balneophototherapie bei der Kostenberechnung herangezogen. Der G-BA setzte für die NB-UVB-Therapie den Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient und die Dauer pro Behandlung in den Tragenden Gründen zu seinem Beschluss vom 17. Mai 2018 als patientenindividuell unterschiedlich fest [8]. Das IQWiG verweist in seiner Nutzenbewertung vom 27. Februar 2018 hierzu darauf, dass laut Leitlinie die Dosierung der NB-UVB bei atopischer Dermatitis zum einen vom Hauttyp und der individuellen Erythemempfindlichkeit abhängt und zum anderen nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit eine langfristig angelegte Erhaltungstherapie nicht angezeigt sei [18]. Bei der Balneophototherapie ist lediglich die synchrone und asynchrone Photosoletherapie für die atopische Dermatitis erstattungsfähig [17]. Analog zur NB-UVB-Therapie werden der Behandlungsmodus, die Anzahl und die Dauer der Behandlungen als patientenindividuell unterschiedlich betrachtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a)		
Baricitinib		1 x täglich, oral	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Topische Therapien</i>			
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortisonbutyrat		2 x täglich für 8 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolonaceponat		1 x täglich für 6 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS Klasse IV Bsp.: Clobetasolpropionat		1 x täglich für 2 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus		2 x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Systemische Therapien</i>			
Systemische Kortikosteroide			
Bsp.: Prednison		1 x täglich, oral	Patientenindividuell unterschiedlich
Bsp.: Prednisolon		1 x täglich, oral	Patientenindividuell unterschiedlich
Ciclosporin		2 x täglich, oral	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>UV-Therapien</i>			
NB-UVB			Patientenindividuell unterschiedlich
Balneophototherapie			Patientenindividuell unterschiedlich
<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>			

TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolette Strahlung; UVB: ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B; NB-UVB: Schmalband-UVB (311 nm).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a)			
Baricitinib		Patientenindividuell unterschiedlich	4 mg (1 Tablette)	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Topische Therapien</i>				
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortisonbutyrat		Patientenindividuell unterschiedlich		
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolon-aceponat		Patientenindividuell unterschiedlich		
TCS Klasse IV Bsp.: Clobetasolpropionat		Patientenindividuell unterschiedlich		
Tacrolimus	Patientenindividuell unterschiedlich			

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)
<i>Systemische Therapien</i>				
Systemische Kortikosteroide				
Bsp.: Prednison		Patientenindividuell unterschiedlich		
Bsp.: Prednisolon		Patientenindividuell unterschiedlich		
Ciclosporin		Patientenindividuell unterschiedlich	95 – 195 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>UV-Therapien</i>				
NB-UVB		Patientenindividuell unterschiedlich	1 Bestrahlung	Patientenindividuell unterschiedlich
Balneophototherapie		Patientenindividuell unterschiedlich	1 Bestrahlung	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolette Strahlung; UVB: ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B; NB-UVB: Schmalband-UVB (311 nm).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).

Alle Berechnungen in den nachfolgenden Abschnitten wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur besseren Lesbarkeit im Dossier werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 4 mg täglich. In der Fachinformation wird außerdem darauf hingewiesen, dass eine Dosis von 2 mg für bestimmte Patientengruppen angebracht sein kann [1]. Unter der Annahme einer nicht kontinuierlichen, patientenindividuellen Anwendung von Baricitinib kann der Jahresverbrauch nicht quantifiziert werden und wird als patientenindividuell unterschiedlich angegeben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Topische Kortikosteroide und Tacrolimus

Da sich der Verbrauch der topischen Wirkstoffe nach der Ausprägung und Lokalisation der Symptome richtet, finden sich zu Hydrocortisonbutyrat, Methylprednisolonaceponat, Clobetasolpropionat und Tacrolimus keine Angaben bzgl. der Höhe des Verbrauchs pro Gabe in den jeweiligen Fachinformationen [4-7]. Folglich wird die Dosierung pro Gabe und der Jahresverbrauch dieser Wirkstoffe als patientenindividuell unterschiedlich gekennzeichnet.

Systemische Kortikosteroide

Die Höhe der Dosierung von Prednison als auch von Prednisolon hängt von der Art und Schwere der Erkrankung sowie dem individuellen Ansprechen des Patienten ab. In der Indikation der atopischen Dermatitis wird in der Fachinformation eine initiale Dosierung zwischen 40 mg und 100 mg pro Tag empfohlen. Abhängig von der klinischen Symptomatik und des Ansprechens werden die Dosierungen schrittweise bis zu einer niedrigeren Erhaltungsdosis reduziert oder abgesetzt. Hohe Dosierungen (ab 80 mg), die über wenige Tage gegeben wurden, können je nach Ansprechen auch ohne Ausschleichen beendet werden [10; 11]. Im G-BA-Beschluss zu Dupilumab vom 17. Mai 2018 wird die Dosierung und folglich der Jahresverbrauch von Prednison und Prednisolon als patientenindividuell unterschiedlich angesetzt [8].

Ciclosporin

Der empfohlene Dosisbereich für Ciclosporin in der Indikation der atopischen Dermatitis beträgt 2,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht/Tag [12]. Gemäß den aktuellsten Angaben liegt das Durchschnittsgewicht für Erwachsene in Deutschland bei 77,0 kg [19]. Somit ergibt sich eine tägliche Dosierung von 192,5 bis 385 mg. Die Tagesdosis wird getrennt in zwei Einzeldosen eingenommen [12]. Die Einzeldosis ergibt daher 96,25 bis 192,5 mg. Bei verfügbaren Wirkstärken von 10 mg, 25 mg, 50 mg und 100 mg lässt sich hinsichtlich der Untergrenze von 96,25 mg Einzelgaben von 95 mg oder 100 mg realisieren, bei der Obergrenze von 192,5 mg lassen sich Einzelgaben von 190 mg oder 195 mg umsetzen. Hierdurch entsteht eine Spanne der Einzeldosierungen im Versorgungsalltag von 95 mg bis 195 mg. Aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Anzahl der Behandlungstage pro Patient ergibt sich ein patientenindividuell unterschiedlicher Jahresverbrauch von Ciclosporin.

UV-Therapien

Pro Behandlungstag findet 1 Bestrahlung statt [15]. Da allerdings die jährliche Anzahl an Behandlungstagen pro Patient patientenindividuell unterschiedlich ist (siehe Abschnitt 3.3.1), ergibt sich ein patientenindividuell unterschiedlicher Jahresverbrauch.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Baricitinib	3.975,64 ^a € (OLUMIANT, 4 mg, 98 Tabletten, N3, PZN: 12652943)	3.744,22 ^b € [1,77 ^c €; 229,65 ^d €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Topische Therapien</i>		
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortisonbutyrat 0,1%	26,07 ^e € (z.B. Laticort Creme 0,1%, 100 g, N3, PZN: 01884751)	23,06 ^b € [1,77 ^c €; 1,24 ^f €]
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolonaceponat 0,1%	26,07 ^e € (z.B. ADVANTAN 0,1% Crème, 100 g, N3, PZN: 03113905)	23,06 ^b € [1,77 ^c €; 1,24 ^f €]
TCS Klasse IV Bsp.: Clobetasolpropionat 0,05%	18,53 ^e € (z.B. Clobegalen Creme, 50 g, N3, PZN: 02662107)	16,13 ^b € [1,77 ^c €; 0,63 ^f €]
Tacrolimus 0,03%	83,96 ^a € (PROTOPIC 0,03% Salbe, 60 g, N3, PZN: 01992736)	78,03 ^b € [1,77 ^c €; 4,16 ^d €]
Tacrolimus 0,1%	74,85 ^a € (Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe, 60 g, N3, PZN: 14216063)	69,96 ^b € [1,77 ^c €; 3,12 ^d €]
<i>Systemische Therapien</i>		

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
Systemische Kortikosteroide		
Bsp.: Prednison		
1 mg	93,60 ^a € (LODOTRA 1 mg Tabletten, 100 Stück, N3, PZN: 09065952, Retard)	87,13 ^b € [1,77 ^c €; 4,70 ^d €]
2 mg	95,26 ^a € (LODOTRA 2 mg Tabletten, 100 Stück, N3, PZN: 09065975, Retard)	88,69 ^b € [1,77 ^c €; 4,80 ^d €]
5 mg	16,05 ^e € (z.B. DECORTIN 5 mg Tabletten, 100 Stück, N3, PZN: 00262763)	13,85 ^b € [1,77 ^c €; 0,43 ^f €]
10 mg	20,43 ^e € (PREDNISON 10 mg GALEN Tabletten, 100 Stück, N3, 11518970)	17,88 ^b € [1,77 ^c €; 0,78 ^f €]
20 mg	28,28 ^e € (z.B. DECORTIN 20 mg Tabletten, 100 Stück, N3, PZN: 04689895)	25,09 ^b € [1,77 ^c €; 1,42 ^f €]
50 mg	66,07 ^e € (z.B. DECORTIN 50 mg Tabletten, 50 Stück, N2, PZN: 00262846)	59,81 ^b € [1,77 ^c €; 4,49 ^f €]
Bsp.: Prednisolon		
1 mg	12,21 ^e € (z.B. DECORTIN H 1mg Tabletten, 100 Stück, N3, PZN: 03740080)	10,32 ^b € [1,77 ^c €; 0,12 ^f €]
2 mg	13,00 ^e € (PREDNISOLON 2 mg GALEN Tabletten, 100 Stück, N3, PZN: 00745800)	11,05 ^b € [1,77 ^c €; 0,18 ^f €]
5 mg	14,78 ^e € (z.B. DECORTIN H 5 mg Tabletten, 100 Stück, N3, PZN: 00263047)	12,68 ^b € [1,77 ^c €; 0,33 ^f €]
10 mg	17,10 ^e € (z.B. DECORTIN H 10 mg Tabletten, 100 Stück, N3, PZN: 02471436)	14,82 ^b € [1,77 ^c €; 0,51 ^f €]
20 mg	20,81 ^e € (z.B. DECORTIN H 20 mg Tabletten, 100 Stück, N3, PZN: 03740068)	18,23 ^b € [1,77 ^c €; 0,81 ^f €]
50 mg	30,38 ^e € (z.B. DECORTIN H 50 mg Tabletten, 50 Stück, N3, PZN: 00263113)	27,02 ^b € [1,77 ^c €; 1,59 ^f €]

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
Ciclosporin		
10 mg	47,43 ^e € (z.B. SANDIMMUN Optoral 10 mg Weichkapseln, 100 Stück, N3, PZN: 08775746)	42,69 ^b € [1,77 ^c €; 2,97 ^f]
25 mg	103,24 ^e € (z.B.: SANDIMMUN Optoral 25 mg Weichkapseln, 100 Stück, N3, PZN: 04994670)	93,97 ^b € [1,77 ^c €; 7,50 ^f]
50 mg	118,25 ^e € (z.B.: CICLOSPORIN HEXAL 50 mg Kapseln, 60 Stück, N2 PZN: 00757513)	107,76 ^b € [1,77 ^c €; 8,72 ^f]
100 mg	113,42 ^e € (z.B. IMMUNOSPORIN 100 mg Weichkapseln, 30 Stück, N1, PZN: 02167483)	103,32 ^b € [1,77 ^c €; 8,33 ^f]
<i>UV-Therapien</i>		
NB-UVB	Selektive Phototherapie mittels indikationsbezogen optimierten UV- Spektrums, je Sitzung (GOP 30430): 5,82 €	5,82 €
Balneophototherapie	Balneophototherapie, je Sitzung (GOP 10350): 43,73 €	43,73 €
<p>TCS: Topische Kortikosteroide; UV: ultraviolette Strahlung; UVB: ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B; NB-UVB: Schmalband-UVB (311 nm).</p> <p>a. AVP, Berücksichtigung der Mehrwertsteuer von 16%, Lauer-Taxe-Stand: 15. September 2020 [20]. b. Berücksichtigung der Mehrwertsteuer von 16%. c. Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. d. Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V. e. Festbetrag. f. Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preisen und Rabatten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2020) [20] entnommen. Die Kosten der UV-Therapien basieren auf dem Katalog des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM-Katalog) (Stand 3. Quartal 2020) [21].

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP) bzw. den Festbetrag abzüglich des Apothekenrabatts

nach § 130 SGB V Abs. 1 in Höhe von 1,77 € sowie des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel).

Für Baricitinib wurde die Packung ausgewählt, mit welcher eine tägliche Dosierung von 4 mg (siehe Tabelle 3-13) mit den geringsten Kosten realisiert werden kann.

Da die topischen Vertreter der ZVT, die systemischen Kortikosteroide als auch Ciclosporin patientenindividuelle Dosierungen aufweisen, wurden zu jeder auf dem Markt verfügbaren Wirkstärke der einzelnen Wirkstoffe die jeweils billigste Packungsgröße pro Milligramm enthaltenen Wirkstoff dargestellt.

Bei den angegebenen Kosten wurde die Mehrwertsteuer von 16% zugrunde gelegt.

Die Berechnungen zur Ermittlung der wirtschaftlichsten Packungen von Baricitinib und der ZVT können den beigefügten Dokumenten entnommen werden [22].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a)			
Baricitinib		Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1 x vor Therapie	Patienten-individuell unterschiedlich
		Röntgen Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1 x vor Therapie	Patienten-individuell unterschiedlich
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1 x vor Therapie	Patienten-individuell unterschiedlich
		HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	1 x vor Therapie	Patienten-individuell unterschiedlich
		HBc-Antikörper (GOP 32614)	1 x vor Therapie	Patienten-individuell unterschiedlich
		HBV-DNA (GOP 32823) ^b	1 x vor Therapie	Patienten-individuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Topische Therapien</i>				

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
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortisonbutyrat		Keine		
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolonaceponat		Keine		
TCS Klasse IV Bsp.: Clobetasolpropionat		Keine		
Tacrolimus		Keine		
<i>Systemische Therapien</i>				
Systemische Kortikosteroide				
Bsp.: Prednison		Keine		
Bsp.: Prednisolon		Keine		
Ciclosporin		Keine		
<i>UV-Therapien</i>				
NB-UVB		Keine		
Balneophototherapie		Keine		
BCG: Bacille-Calmette-Guérin; CFP: Culture Filtrate Protein; ESAT: Early Secretory Antigenic Target; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBc: Hepatitis-B-Core; HBV-DNA: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; TCS: Topische Kortikosteroide; UV: ultraviolette Strahlung; UVB: ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B; NB-UVB: Schmalband-UVB (311 nm). a. Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv [23]. b. Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich [23].				

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

Vor Beginn einer Baricitinib-Therapie sollte sowohl ein Test auf eine inaktive/aktive Tuberkulose als auch ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien erfolgen [1]. Hierfür fallen Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex [außer BCG]) und für eine Thoraxröntgenaufnahme an. Zur Abklärung einer Virushepatitis listet der G-BA die Kosten für die Untersuchung von HBs-Antigen, HBs-Antikörpern, HBc-Antikörpern und von HBV-DNA auf [23]. Die einzelnen Leistungen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Baricitinib fallen nur einmal zu Behandlungsbeginn an [1]. Unter der Annahme der nicht kontinuierlichen Anwendung von

Baricitinib könnte innerhalb eines Jahres eine Therapie mit Baricitinib mehrmals neu begonnen und abgebrochen werden. Aufgrund der theoretischen patientenindividuellen Anzahl an Therapie-Neustarts mit Baricitinib wird eine patientenindividuelle Anzahl an GKV-Zusatzleistungen angenommen.

Gemäß Tragenden Gründen des G-BA-Beschlusses zu Dupilumab (17. Mai 2018) fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien an [8].

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €
Röntgen Thoraxaufnahme (GOP 34241)	16,04 €
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: Bacille-Calmette-Guérin; CFP: Culture Filtrate Protein; ESAT: Early Secretory Antigenic Target; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBc: Hepatitis-B-Core; HBV-DNA: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure.	

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Angaben des G-BA zu Baricitinib und Dupilumab im Rahmen der frühen Nutzenbewertungen zu den entsprechenden Wirkstoffen entnommen [8; 23]. Die Kostenangaben ergeben sich aus dem EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 3. Quartal 2020) [21].

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a)		
Baricitinib		Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	Patientenindividuell unterschiedlich
		Röntgen Thoraxaufnahme (GOP 34241)	Patientenindividuell unterschiedlich
		HBs-Antigen (GOP 32781)	Patientenindividuell unterschiedlich
		HBs-Antikörper (GOP 32617) ^a	Patientenindividuell unterschiedlich
		HBc-Antikörper (GOP 32614)	Patientenindividuell unterschiedlich
		HBV-DNA (GOP 32823) ^b	Patientenindividuell unterschiedlich
		Gesamt	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Topische Therapien</i>			
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortisonbutyrat		Keine	

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
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolonaceponat		Keine	
TCS Klasse IV Bsp.: Clobetasolpropionat		Keine	
Tacrolimus		Keine	
<i>Systemische Therapien</i>			
Systemische Kortikosteroide			
Bsp.: Prednison		Keine	
Bsp.: Prednisolon		Keine	
Ciclosporin		Keine	
<i>UV-Therapien</i>			
NB-UVB		Keine	
Balneophototherapie		Keine	
<p>BCG: Bacille-Calmette-Guérin; CFP: Culture Filtrate Protein; ESAT: Early Secretory Antigenic Target; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBc: Hepatitis-B-Core; HBV-DNA: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; TCS: Topische Kortikosteroide; UV: ultraviolette Strahlung; UVB: ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B; NB-UVB: Schmalband-UVB (311 nm).</p> <p>a. Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv [23].</p> <p>b. Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich [23]</p>			

Die einzelnen Leistungen und folglich auch die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Baricitinib fallen einmal zu Behandlungsbeginn an. Aufgrund der theoretischen Annahme einer patientenindividuellen Anzahl an Therapie-Neustarts mit Baricitinib in Teilpopulation a und einer daraus folgenden patientenindividuellen Anzahl der GKV-Zusatzleistungen, werden auch patientenindividuelle Jahrestherapiekosten für die entsprechenden Leistungen angenommen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a)				
Baricitinib		Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Keine	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Topische Therapien</i>					
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortisonbutyrat		Patientenindividuell unterschiedlich	Keine	Keine	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolonaceponat		Patientenindividuell unterschiedlich	Keine	Keine	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS Klasse IV Bsp.: Clobetasolpropionat		Patientenindividuell unterschiedlich	Keine	Keine	Patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus		Patientenindividuell unterschiedlich	Keine	Keine	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Systemische Therapien</i>					
Systemische Kortikosteroide					
Bsp.: Prednison		Patientenindividuell	Keine	Keine	Patientenindividuell

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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
		unterschiedlich			unterschiedlich
Bsp.: Prednisolon		Patientenindividuell unterschiedlich	Keine	Keine	Patientenindividuell unterschiedlich
Ciclosporin		Patientenindividuell unterschiedlich	Keine	Keine	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>UV-Therapien</i>					
NB-UVB		Patientenindividuell unterschiedlich	Keine	Keine	Patientenindividuell unterschiedlich
Balneotherapie		Patientenindividuell unterschiedlich	Keine	Keine	Patientenindividuell unterschiedlich
TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolette Strahlung; UVB: ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B; NB-UVB: Schmalband-UVB (311 nm).					

Herleitung der Jahrestherapiekosten pro Patient

Wie bereits in den vorherigen Abschnitten dargestellt, sind die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer von Baricitinib und der ZVT patientenindividuell unterschiedlich. Dies führt zu patientenindividuell unterschiedlichen Jahresverbräuchen und Jahrestherapiekosten pro Patient.

Kosten gemäß Hilfstaxe fallen weder bei Baricitinib noch bei den ZVT an.

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.

Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt. Entsprechend geht der pU davon aus, dass Baricitinib keine Versorgungsanteile in Teilpopulation a aufweisen wird.

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.

Nicht zutreffend.

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 zum Behandlungsmodus, Anzahl und Dauer der Behandlungen sowie die Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe wurden aus den jeweiligen Fachinformationen gezogen. Bei der ZVT wurde zusätzlich der G-BA-Beschluss von Dupilumab vom 17. Mai 2018 (und 20. Februar 2020) berücksichtigt.

Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht in Deutschland wurden dem Mikrozensus des Statistischen Bundesamts entnommen.

Die Berechnung der Kosten der wirtschaftlichsten Packungen sowohl für Baricitinib als auch für die ZVT beruhen auf dem jeweiligen AVP bzw. Festbetrag, die der Lauer-Taxe entnommen wurden, und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130a SGB V. Die Angaben zu den entsprechenden Packungen entstammen ebenso der Lauer-Taxe.

Die Kosten der UV-Therapien basieren auf den Angaben im EBM-Katalog. Für die Angaben der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Tragenden Gründe zum G-BA Beschluss von Baricitinib vom 21. September 2017 und der G-BA-Beschluss zu Dupilumab vom 17. Mai 2018 herangezogen.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den Angaben im EBM-Katalog.

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. Lilly Deutschland GmbH. 2020. Fachinformation - Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2020). Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am 09. November 2020].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf [Zugriff am 10. Juli 2020].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) . [Zugriff am 11. September 2020].
4. LEO Pharma A/S. 2018. Fachinformation - Alfason®. Verfügbar unter: fachinfo.de [Zugriff am 09. September 2020].
5. LEO Pharma A/S. 2019. Fachinformation - Advantan® 0,1% Creme. Verfügbar unter: fachinfo.de [Zugriff am 09. September 2020].
6. acis Arzneimittel GmbH. 2020. Fachinformation - Clobetasol acis Creme. Verfügbar unter: fachinfo.de [Zugriff am 09. September 2020].
7. Dermapharm AG. 2019. Fachinformation - Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe. Verfügbar unter: fachinfo.de [Zugriff am 09. September 2020].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. Verfügbar unter: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf)
[Zugriff am 15. August 2019].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2017-B-142; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
 10. acis Arzneimittel GmbH. 2017. Fachinformation - Prednison acis[®]. Verfügbar unter: [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de) [Zugriff am 09. September 2020].
 11. Merck Serono GmbH. 2020. Decortin[®] H Tabletten. Verfügbar unter: [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de) [Zugriff am 09. September 2020].
 12. Novartis Pharma GmbH. 2020. Fachinformation - Sandimmun[®] Optoral Weichkapseln. Verfügbar unter: [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de) [Zugriff am 09. September 2020].
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-169; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
 14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2019. Neurodermitis. Verfügbar unter: https://www.gesundheitsinformation.de/neurodermitis.2257.de.pdf?all_backgrounds=0&all_details=0&all_lexicons=0&all_reports=0&detail*behandlungge=1&overview=0&print=1&theme=0 [Zugriff am 14. September 2020].
 15. Herzinger, T., Berneburg, M., Ghoreschi, K., Gollnick, H., Hölzle, E., Hönigsmann, H., Lehmann, P., Peters, T., Röcken, M., Scharffetter-Kochanek, K., Schwarz, T., Simon, J., Tanew, A. & Weichenthal, M. 2016. S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 14, e1-e25.
 16. Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Folster-Holst, R., Gieler, U., Heratizadeh, A., Kahle, J., Kapp, A., Nast, A., Nemat, K., Ott, H., Przybilla, B., Roewen, M., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., Schwennesen, T., Staab, D. & Worm, M. 2016. Leitlinie Neurodermitis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 14, e1-75.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2020. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2211/MVV-RL_2020-06-18_iK-2020-07-22.pdf [Zugriff am 10.11.2020].
 18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2018. Dupilumab (atopische Dermatitis) – IQWiG-Berichte – Nr. 601 - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf [Zugriff am 15. August 2019].
 19. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2019. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-ingesamt.html;jsessionid=A6FAE5F6E0128938C1FDF44D754A0E4A.internet8712?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-ingesamt.html;jsessionid=A6FAE5F6E0128938C1FDF44D754A0E4A.internet8712?view=main[Print]) [Zugriff am 14. September 2020].
 20. LAUER-FISCHER GmbH. 2020. Lauer-Taxe. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff am 17. Juli 2020].
 21. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab. Verfügbar unter:

- https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2020.pdf [Zugriff am 17. Juli 2020].
22. Lilly Deutschland GmbH 2020. Herleitung Kosten Excel-Tabelle.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_TrG.pdf [Zugriff am 20. Juli 2020].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Baricitinib wurden der Fachinformation entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte durch einen Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die Baricitinib angezeigt ist, Erfahrung hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich ist beispielsweise für Patienten ab 75 Jahren angebracht und kann auch für Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte angebracht sein. Für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion infrage kommen, sollte eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden.

Baricitinib kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Die Wirksamkeit von Baricitinib kann bei gleichzeitiger Gabe von topischen Kortikosteroiden verbessert werden. Topische TCNI können angewendet werden, sollten aber auf empfindliche Bereiche wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Bei Patienten, bei denen nach 8 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Art der Anwendung

Baricitinib ist einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten und der Tageszeit einzunehmen.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Baricitinib ist im Vergleich zu Placebo mit einer erhöhten Infektionsrate wie etwa Infektionen der oberen Atemwege verbunden. In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis führte eine Kombination mit Methotrexat bei behandlungsnaiven Patienten im Vergleich zu einer Baricitinib-Monotherapie zu höheren Infektionsraten.

Bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen sollten vor Therapiebeginn die Risiken und Vorteile einer Baricitinib-Behandlung sorgfältig abgewogen werden. Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und die Therapie mit Baricitinib vorübergehend zu unterbrechen, sollte der Patient auf eine Standardtherapie nicht ansprechen. Die Anwendung von Baricitinib darf erst wieder begonnen werden, nachdem die Infektion ausgeheilt ist.

Tuberkulose

Die Patienten sollten vor Beginn einer Baricitinib-Therapie auf Tuberkulose (TB) getestet werden. Baricitinib sollte nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden. Bei Patienten mit zuvor unbehandelter latenter TB ist vor der Einleitung der Baricitinib-Behandlung eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen.

Hämatologische Anomalien

Eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 1 \times 10^9$ Zellen/l und eine absolute Lymphozytenzahl (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l wurden bei weniger als 1% der Patienten in klinischen Studien berichtet. Ein Hämoglobinwert < 8 g/dl wurde bei weniger als 1% der Patienten in klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis berichtet.

Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine ANC $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine ALC $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l oder ein Hämoglobinwert < 8 g/dl beobachtet wurde, sollte eine Therapie nicht begonnen bzw. diese vorübergehend unterbrochen werden.

Bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis ist das Risiko einer Lymphozytose erhöht. Es wurden seltene Fälle von lymphoproliferativen Erkrankungen berichtet.

Virusreaktivierung

Virusreaktivierungen, einschließlich Fälle der Reaktivierung von Herpes-Viren (z.B. Herpes zoster, Herpes simplex), wurden in klinischen Studien berichtet. In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis wurden bei Patienten ab 65 Jahren, die vorher bereits sowohl mit biologischen als auch mit konventionellen DMARDs behandelt wurden, Herpes zoster-Infektionen häufiger berichtet. Falls ein Patient eine Herpes zoster-Infektion entwickelt, sollte die Behandlung mit Baricitinib vorübergehend unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn einer Baricitinib-Therapie sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Patienten mit nachweislich aktiver Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten, die für Hepatitis-C-Antikörper positiv, aber für Hepatitis-C-Virus-RNA negativ waren, konnten an den Studien teilnehmen. Patienten mit Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörpern und Hepatitis-B-Kern-Antikörpern, aber ohne Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen, konnten ebenfalls an den Studien teilnehmen. Solche Patienten sollten auf die Expression von Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNA überwacht werden. Falls HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren, um zu entscheiden, ob die Behandlung zu unterbrechen ist.

Impfungen

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen bei Patienten unter Behandlung mit Baricitinib vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen wird während oder unmittelbar vor einer Baricitinib-Behandlung nicht empfohlen. Vor Beginn einer Baricitinib-Therapie wird empfohlen, bei allen Patienten alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den geltenden Impfempfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen.

Lipide

Dosisabhängige Erhöhungen der Blutlipidwerte wurden bei mit Baricitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo berichtet. Erhöhungen des LDL-Cholesterin gingen mit einer Statintherapie wieder auf die Werte vor Behandlungsbeginn zurück. Die Lipidparameter sollten etwa 12 Wochen nach Beginn der Baricitinib-Therapie überprüft werden, und die Patienten danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden. Die Auswirkungen dieser Erhöhungen der Lipidwerte auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden bisher noch nicht untersucht.

Erhöhungen der Lebertransaminasen

Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mindestens das 5- bis 10-fache der Obergrenze der Normalwerte (ULN) wurden in den klinischen Studien bei weniger als 1% der Patienten berichtet. In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis führte eine Kombination mit Methotrexat bei behandlungsnaiven Patienten im Vergleich zu einer Baricitinib-Monotherapie häufiger zu einer Erhöhung der Lebertransaminasen.

Falls im Rahmen von Routineuntersuchungen Erhöhungen von ALT oder AST beobachtet werden und eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird, ist Baricitinib vorübergehend abzusetzen, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann.

Maligne Erkrankungen

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist das Risiko für maligne Erkrankungen einschließlich Lymphomen erhöht. Immunmodulatorische Arzneimittel könnten das Risiko für Malignitäten einschließlich Lymphomen erhöhen. Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um die potenzielle Inzidenz von Malignitäten nach einer vorangegangenen Baricitinib-Exposition zu beurteilen. Es laufen derzeit Langzeitevaluierungen zur Sicherheit.

Venöse Thromboembolien

Bei Patienten, die Baricitinib erhielten, wurden tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet. Baricitinib sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für TVT/LE wie höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die z. B. im Rahmen einer Operation immobilisiert werden, mit Vorsicht angewendet werden. Im Falle des Auftretens klinischer Merkmale von TVT/LE sollte die Behandlung mit Baricitinib abgesetzt werden. Die Patienten sollten umgehend diagnostiziert und anschließend mit einer geeigneten Therapie behandelt werden.

Immunsuppressiva

Die Kombination mit biologischen DMARDs, biologischen Immunmodulatoren oder anderen Januskinase(JAK)-Inhibitoren wird nicht empfohlen, da das Risiko eines additiven immunsuppressiven Effekts nicht ausgeschlossen werden kann.

Für atopische Dermatitis wurde eine Kombination mit Ciclosporin oder anderen potenten Immunsuppressiva nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Laborkontrollen

Laborkontrollen sind für Lipidparameter, absolute Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl, Hämoglobin und Lebertransaminasen empfohlen.

Überempfindlichkeit

Seit Markteinführung wurden Fälle von Arzneimittelüberempfindlichkeit in Zusammenhang mit der Verabreichung von Baricitinib berichtet. Bei schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen sollte die Behandlung mit Baricitinib sofort abgesetzt werden.

Sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Immunsuppressiva

Die Kombination mit biologischen DMARDs, biologischen Immunmodulatoren oder anderen JAK-Inhibitoren wurde nicht untersucht. Für rheumatoide Arthritis war die gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit potenten Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Tacrolimus, Ciclosporin) in den klinischen Baricitinib-Studien begrenzt, und das Risiko eines additiven immunsuppressiven Effekts kann nicht ausgeschlossen werden. Für atopische Dermatitis wurde eine Kombination mit Ciclosporin oder anderen potenten Immunsuppressiva nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Potential anderer Arzneimittel, die Pharmakokinetik von Baricitinib zu beeinflussen***Transport-Proteine***

In vitro ist Baricitinib ein Substrat für Organische Anionen-Transporter (OAT)3, für das P-Glykoprotein (Pgp), das Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) und das Multidrug and Toxic Extrusion-Protein (MATE)2-K. In einer klinischen pharmakologischen Studie führte die Gabe von Probenecid (ein OAT3-Inhibitor mit starkem Hemmpotenzial) zu einer Erhöhung der AUC(0-∞) um etwa das 2-fache ohne Veränderung der t_{max} oder der C_{max} von Baricitinib. Daher beträgt die empfohlene Dosis von Baricitinib bei Patienten, die gleichzeitig OAT3-Inhibitoren mit starkem Hemmpotenzial wie etwa Probenecid erhalten, 2 mg einmal täglich. Es wurde keine klinische pharmakologische Studie mit OAT3-Inhibitoren mit geringerem Hemmpotenzial durchgeführt. Das Prodrug Leflunomid wird schnell in Teriflunomid umgewandelt, letzteres ist ein schwacher OAT3-Inhibitor und kann daher zu einer erhöhten Baricitinib-Exposition führen. Da keine entsprechenden Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Leflunomid oder Teriflunomid und Baricitinib Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung der OAT3-Inhibitoren Ibuprofen und Diclofenac kann zu einer erhöhten Baricitinib-Exposition führen, jedoch ist ihr Hemmpotenzial gegenüber OAT3 schwächer als das von Probenecid und daher ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht zu erwarten. Eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit Ciclosporin (Pgp/BCRP-Inhibitor) oder Methotrexat (Substrat mehrerer Transporter – unter anderem OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 oder MRP4) hatte keine klinisch relevanten Effekte auf die Baricitinib-Exposition.

Cytochrom P450-Enzyme

In vitro ist Baricitinib ein Substrat des Cytochrom P450-Enzyms (CYP)3A4, obwohl weniger als 10% der Dosis über Oxidation metabolisiert werden. In klinischen pharmakologischen Studien führte eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit Ketoconazol (starker CYP3A-Inhibitor) zu keinem klinisch relevanten Effekt auf die PK von Baricitinib. Eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit Fluconazol (moderater CYP3A/CYP2C19/CYP2C9-Inhibitor) oder Rifampicin (starker CYP3A-Induktor) führte zu keinen klinisch relevanten Veränderungen der Baricitinib-Exposition.

Wirkstoffe, die den Magen-pH-Wert modifizieren

Die Erhöhung des Magen-pH-Werts mittels Omeprazol hatte keinen signifikanten Effekt auf die Baricitinib-Exposition.

Potential von Baricitinib, die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel zu beeinflussen***Transport-Proteine***

In vitro ist Baricitinib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von OAT1, OAT2, OAT3, dem Organischen Kationen-Transporter (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 und MATE2-K. Baricitinib könnte ein klinisch relevanter Inhibitor von OCT1 sein, jedoch sind bisher keine selektiven OCT1-Substrate bekannt, für die klinisch signifikante Wechselwirkungen vorhergesagt werden könnten. In klinischen pharmakologischen Studien zeigten sich keine klinisch relevanten Effekte auf die Exposition, wenn Baricitinib gemeinsam

mit Digoxin (Pgp-Substrat) oder Methotrexat (Substrat mehrerer Transporter) angewendet wurde.

Cytochrom P450-Enzyme

In klinischen pharmakologischen Studien führte eine gemeinsame Anwendung von Baricitinib mit den CYP3A-Substraten Simvastatin, Ethinylestradiol oder Levonorgestrel zu keinen klinisch relevanten Änderungen der PK dieser Arzneimittel.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es zeigte sich, dass der JAK/STAT-Signalweg an Zelladhäsion und Zellpolarität beteiligt ist, welche die frühe embryonale Entwicklung beeinflussen können. Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Baricitinib bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Baricitinib war bei Ratten und Kaninchen teratogen. Tierstudien weisen darauf hin, dass Baricitinib in höheren Dosierungen die Knochenentwicklung in utero beeinträchtigen könnte.

Baricitinib ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Baricitinib und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Falls eine Patientin während der Anwendung von Baricitinib schwanger wird, sind die werdenden Eltern über das mögliche Risiko für den Fötus zu informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Baricitinib/seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Baricitinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden, und Baricitinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Baricitinib zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierstudien deuten darauf hin, dass während einer Behandlung mit Baricitinib die weibliche Fertilität vermindert sein kann. Es zeigte sich jedoch kein Effekt auf die männliche Spermatogenese

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Tabelle 3-19: Unerwünschte Ereignisse

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege	Herpes zoster ^b Herpes simplex Gastroenteritis Harnwegsinfektionen Pneumonie ^d	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytose > 600 x 10 ⁹ Zellen/l ^{a, d}	Neutropenie < 1 x 10 ⁹ Zellen/l ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypercholesterinämie ^a		Hypertriglyzeridämie ^a
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit ^d Bauchschmerzen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) ≥ 3 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) ^{a, d}	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) ≥ 3 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) ^a
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag Akne ^c	
Erkrankungen des Immunsystems			Schwellung des Gesichts, Urtikaria
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenembolie
Gefäß-erkrankungen			Tiefe Venenthrombose
Untersuchungen		Erhöhte Kreatinphosphokinase > 5 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) ^{a, c}	Gewichtszunahme

a: Beinhaltet bei routinemäßigen Laborkontrollen gemessene Veränderungen.

b: Die Häufigkeit von Herpes zoster basiert auf klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis.

c: Die Häufigkeit von Akne und erhöhter Kreatinphosphokinase > 5 x Obergrenze des Normalwertes (ULN) basiert auf den gepoolten klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis und atopischer Dermatitis. Bei

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Patienten, die in klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis mit Baricitinib behandelt wurden, war die Häufigkeit dieser Ereignisse gelegentlich. d: Die Häufigkeit von Pneumonie, Thrombozytose $> 600 \times 10^9$ Zellen/l, Übelkeit und erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) $\geq 3 \times$ Obergrenze des Normalwertes (ULN) basiert auf den gepoolten klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis und atopischer Dermatitis. Bei Patienten, die in klinischen Studien zu atopischer Dermatitis mit Baricitinib behandelt wurden, war die Häufigkeit dieser Ereignisse gelegentlich.			

Überdosierung

Einzeldosen von bis zu 40 mg und Mehrfachdosen von bis zu 20 mg täglich für 10 Tage wurden in klinischen Studien ohne dosislimitierende Toxizität angewendet. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit solchen bei niedrigeren Dosierungen und es wurden keine spezifischen Toxizitäten erkannt. Die pharmakokinetischen Daten für eine Einzeldosis von 40 mg bei gesunden Probanden zeigen, dass zu erwarten ist, dass mehr als 90% der angewendeten Dosis innerhalb von 24 Stunden eliminiert werden. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten, die Nebenwirkungen entwickeln, ist eine adäquate Behandlung einzuleiten.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Baricitinib ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (SmPC, Annex IIB [2]).

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

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

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

Risk-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (SmPC, Annex IID [2]).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von Baricitinib in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen Zulassungsbehörde den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Die Hauptziele des Programms sind verordnende Ärzte auf die Risiken, die mit der Arzneimittelanwendung verbunden sind, aufmerksam zu machen und spezifische Risikominimierungsmaßnahmen, die vor und während der Behandlung mit Baricitinib anzuwenden sind, hervorzuheben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Baricitinib vermarktet wird, alle Ärzte, die Baricitinib potentiell verordnen, die Schulungsmaterialien für Ärzte erhalten. Diese müssen Folgendes beinhalten:

- Fachinformation
- Packungsbeilage, einschließlich des Patientenpasses

- Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe zur Unterstützung des Gesprächs mit dem Patienten
- Zusätzliche Patientenpässe

Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Annex IID der EPAR Product Information zu Baricitinib [2]. Das Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe hat folgende Kernelemente zu enthalten:

- Baricitinib erhöht das potentielle Risiko von Infektionen. Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, sofort medizinischen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten.
- Die Baricitinib-Behandlung ist im Fall einer Herpes zoster-Infektion oder bei jeder anderen Infektion, die nicht auf eine Standardtherapie anspricht, zu unterbrechen. Die Behandlung darf erst wieder aufgenommen werden, nachdem die Infektion abgeheilt ist. Patienten sollen während oder unmittelbar vor einer Baricitinib-Therapie keine attenuierten Lebendimpfstoffe erhalten.
- Verordnende Ärzte sollen die Patienten auf virale Hepatitis testen, bevor eine Baricitinib-Behandlung begonnen wird.

Eine aktive Tuberkulose soll ebenfalls ausgeschlossen werden.

- Die Baricitinib-Behandlung ist mit einer Hyperlipidämie assoziiert. Verordnende Ärzte sollen die Lipid-Parameter der Patienten überprüfen und gegebenenfalls eine Hyperlipidämie behandeln.
- Die Baricitinib-Behandlung ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, da präklinische Daten ein vermindertes Wachstum sowie Missbildungen der Föten zeigten. Die Ärzte müssen Frauen im gebärfähigen Alter darauf hinweisen, dass während der Anwendung von Baricitinib und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden ist. Falls eine Schwangerschaft geplant ist, soll die Baricitinib-Behandlung beendet werden.
- Bei Patienten, die Baricitinib erhielten, wurden tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet. Baricitinib ist bei Patienten mit Risikofaktoren für TVT/LE mit Vorsicht anzuwenden. Patienten müssen angewiesen werden, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen von TVT/LE sofort medizinische Hilfe aufzusuchen.
- Das Ziel und die Anwendung des Patientenpasses.

Patientenpass

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Annex IID der EPAR Product Information zu Baricitinib [2]. Der Patientenpass muss folgende Kernelemente enthalten:

- Die Baricitinib-Behandlung kann das Risiko von Infektionen sowie viraler Reaktivierung erhöhen.
- Anzeichen und Symptome einer Infektion, einschließlich allgemeiner Symptome, und insbesondere Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose- und Herpes zoster-Infektion; eine Warnung für die Patienten, sofort medizinischen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hinweisen.
- Baricitinib darf während einer Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Die Patientinnen müssen ihren Arzt informieren, falls sie schwanger werden (oder schwanger werden möchten).
- Es könnte notwendig sein, die Cholesterin-Werte der Patienten während der Behandlung zu kontrollieren.
- Baricitinib kann Blutgerinnsel im Bein verursachen, die in die Lunge wandern können. Gemeinsam mit dem Warnhinweis für Patienten, sofort medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome eines Blutgerinnsels auftreten, wird eine Beschreibung dieser Anzeichen und Symptome zur Verfügung gestellt.
- Die Kontaktdaten des verordnenden Arztes.

Die Patienten sollen den Patientenpass jederzeit mit sich tragen und diesen anderen Ärzten oder medizinischem Fachpersonal, von denen sie behandelt werden, zeigen.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [3].

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Baricitinib sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der SmPC [2], siehe Tabelle 3-20.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Herpes-zoster	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.4 und 4.8).</p> <p>Abschnitt 4.4:</p> <p>Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und die Therapie mit Baricitinib vorübergehend zu unterbrechen, sollte der Patient auf eine Standardtherapie nicht ansprechen. Die Anwendung von Baricitinib darf erst wieder begonnen werden, nachdem die Infektion ausgeheilt ist.</p> <p>Vor Beginn einer Baricitinib-Therapie wird empfohlen, bei allen Patienten alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den geltenden Impfempfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen.</p>	Informationsmaterial für Fachkreise. Patientenpass.
Wichtige potentielle Risiken		
Malignitäten (einschließlich Lymphome und typischerweise Virus-induzierte Malignome, wie Gebärmutterhalskrebs und viele Oropharynxkarzinome)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4).	Keine.
Schwerwiegende und opportunistische Infektionen (einschließlich Tuberkulose, Candida-Infektionen, progressive multifokale Leukenzephalopathie)	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.4 und 4.8).</p> <p>Abschnitt 4.4:</p> <p>Bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen sollten vor Therapiebeginn die Risiken und Vorteile einer Baricitinib-Behandlung sorgfältig abgewogen werden. Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient</p>	Informationsmaterial für Fachkreise. Patientenpass.

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>sorgfältig zu überwachen und die Therapie mit Baricitinib vorübergehend zu unterbrechen, sollte der Patient auf eine Standardtherapie nicht ansprechen. Die Anwendung von Baricitinib darf erst wieder begonnen werden, nachdem die Infektion ausgeheilt ist.</p> <p>Die Patienten sollten vor Beginn einer Baricitinib-Therapie auf Tuberkulose (TB) getestet werden. Baricitinib sollte nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden.</p> <p>Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen wird während oder unmittelbar vor einer Baricitinib-Behandlung nicht empfohlen.</p>	
Myelosuppression/Knochenmarksdepression (Agranulozytose)	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.3).</p> <p>Abschnitte 4.2 und 4.4: Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 1×10^9 Zellen/l oder einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl sollte eine Therapie nicht begonnen werden. Die Baricitinib-Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn die Anzahl der weißen Blutkörperchen oder das Hämoglobin unter einen bestimmten Schwellenwert sinkt.</p>	Keine.
Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.8).</p>	Keine.
Potential für einen arzneimittelinduzierten Leberschaden	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).</p> <p>Abschnitt 4.2: Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die</p>	Keine.

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Anwendung von Baricitinib nicht empfohlen.</p> <p>Abschnitt 4.4: Falls im Rahmen von Routineuntersuchungen Erhöhungen von ALT oder AST beobachtet werden und eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird, ist Baricitinib vorübergehend abzusetzen, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann.</p>	
Gastrointestinale Perforation	Keine.	Keine.
MACE (schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse; als Folge einer Hyperlipidaemie)	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.4 und 4.8).</p> <p>Abschnitt 4.4: Die Lipidparameter sollten etwa zwölf Wochen nach Beginn der Baricitinib-Therapie überprüft werden, und die Patienten danach im Falle einer relevanten Erhöhung entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.</p>	Informationsmaterial für Fachkreise. Patientenpass.
Fetale Missbildung(en) nach Exposition in utero	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.3, 4.6 und 5.3).</p> <p>Abschnitte 4.3 und 4.6: Schwangerschaft ist eine Kontraindikation.</p> <p>Abschnitt 4.6: Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Baricitinib und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Baricitinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Baricitinib zu unterbrechen ist.</p>	Informationsmaterial für Fachkreise. Patientenpass.

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Venöse thromboembolische Ereignisse	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4).</p> <p>Abschnitt 4.4: Baricitinib sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien (TVT/LE) wie höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die z.B. im Rahmen einer Operation immobilisiert werden, mit Vorsicht angewendet werden. Im Falle des Auftretens klinischer Merkmale von TVT/LE sollte die Behandlung mit Baricitinib abgesetzt werden. Die Patienten sollten umgehend diagnostiziert und anschließend mit einer geeigneten Therapie behandelt werden.</p>	Keine.
Fehlende Information		
Langfristige Sicherheit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.4 und 4.8).	Keine.
Anwendung bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre)	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).</p> <p>Abschnitt 4.2: Eine Dosis von 2 mg täglich ist für Patienten ab 75 Jahren angebracht.</p>	Keine.
Anwendung bei Patienten mit Nachweis einer Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4).</p> <p>Abschnitt 4.4: Vor Beginn einer Baricitinib-Therapie sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Falls HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren, um zu</p>	Keine.

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	entscheiden, ob die Behandlung zu unterbrechen ist.	
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2 und 5.2).</p> <p>Abschnitt 4.2: Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von Baricitinib nicht empfohlen.</p>	Keine.
Anwendung bei Patienten mit früherer oder derzeitiger lymphoproliferativer Erkrankung	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4).	Keine.
Anwendung bei Patienten mit aktiver oder kürzlich erstmals aufgetretener oder wiederkehrender maligner Erkrankung	Keine.	Keine.
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2).</p> <p>Abschnitt 4.2: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p>	Keine.
Auswirkung auf Fertilität, Schwangerschaft und den Fetus, sowie Anwendung während der Stillzeit	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.3, 4.6 und 5.3).</p> <p>Abschnitte 4.3 und 4.6: Schwangerschaft ist eine Kontraindikation. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Baricitinib und nach Beendigung der Behandlung mindestens eine weitere Woche eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.</p>	Informationsmaterial für Fachkreise. Patientenpass.

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung in Kombination mit bDMARD oder mit anderen JAK-Inhibitoren	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4). Abschnitt 4.4: Die Kombination mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika DMARDs, biologischen Immunmodulatoren oder anderen Januskinase (JAK)-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Für atopische Dermatitis wurde eine Kombination mit Ciclosporin oder anderen potenten Immunsuppressiva nicht untersucht und wird nicht empfohlen.	Keine.
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; HBV: Hepatitis-B-Virus; JAK: Januskinase; LE: Lungenembolie; SmPC: Summary of Product Characteristics; TVT: tiefe Venenthrombose. Quelle: [3].		

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben wurden der Fachinformation, SmPC und dem RMP zu Baricitinib entnommen.

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. Lilly Deutschland GmbH. 2020. Fachinformation - Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2020). Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am 09. November 2020].
2. Eli Lilly and Company. 2020. EPAR Product Information Baricitinib.
3. Eli Lilly and Company 2018. EU Risk Management Plan Version 8.0

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: 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)
2	Kontrolle der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) GOP 32121, 32122	Überwachungsempfehlung: Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung (S. 2, Abschnitt 4.4)	Nein
3	Kontrolle der absoluten Lymphozytenzahl (ALC) GOP 32121, 32122	Überwachungsempfehlung: Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung (S. 2, Abschnitt 4.4)	Nein
4	Kontrolle des Hämoglobinwerts GOP 32122, 32038	Überwachungsempfehlung: Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung (S. 2, Abschnitt 4.4)	Nein
6	Überwachung des Patienten (in Grundpauschale enthalten)	[Bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen:] Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient sorgfältig zu überwachen. (S. 1, Abschnitt 4.4)	Ja
7	Test auf Tuberkulose z.B. GOP 32670, 34241, 02200	Die Patienten sollten vor Beginn einer Olumiant-Therapie auf Tuberkulose (TB) getestet werden. (S. 1, Abschnitt 4.4)	Ja
9	Screening auf Virushepatitis z.B. GOP 32781, 32823, 32617, 32614	Vor Beginn einer Olumiant-Therapie sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien durchgeführt werden. (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja
10	Überwachung auf Expression von Hepatitis-B-Virus(HBV)-DNA	[...] Solche Patienten sollten auf die Expression von Hepatitis-B-Virus(HBV)-DNA überwacht	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)
	GOP 32823	werden. ^a (S. 2, Abschnitt 4.4)	
13	Kontrolle der Lipidparameter GOP 32882, 32060	Überwachungsempfehlung: 12 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja
15	Kontrolle der Lebertransaminasen GOP 32058, 32069, 32070, 32071, 32068	Überwachungsempfehlung: Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung. (S. 2, Abschnitt 4.4)	Nein
16	Diagnostik von Patienten mit Verdacht auf tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) z.B. GOP 32027, 33072, 33076, 17362, 33040	Die Patienten [mit klinischen Merkmalen von TVT/LE] sollten umgehend <u>diagnostiziert</u> [...] werden (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja
<p>DNA: Desoxyribonukleinsäure. a. Falls HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren, um zu entscheiden, ob die Behandlung zu unterbrechen ist. Quelle: [1].</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand von Oktober 2020 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version vom 3. Quartal 2020 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. Lilly Deutschland GmbH. 2020. Fachinformation - Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2020). Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am 09. November 2020].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2020.pdf [Zugriff am 17. Juli 2020].