

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Baricitinib (Olumiant®)*

Lilly Deutschland GmbH

### **Modul 3 A**

*Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei  
Kindern und Jugendlichen ab 2 bis 17 Jahren, die für  
eine systemische Therapie infrage kommen*

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

Stand: 13.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	41
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	57
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	70
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	70
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	76
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	83
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	89
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	91
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	93
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	94
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	96
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	96
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	100
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	100
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	115
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	115
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	116
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	119

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Aufteilung der Zielpopulation in fünf Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien gemäß Lilly (November 2023).....	10
Tabelle 3-2: Aufteilung der Zielpopulation in vier Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien gemäß G-BA (November 2022).....	12
Tabelle 3-3: Kriterien für die Diagnose der atopischen Dermatitis .....	23
Tabelle 3-4: Schwellenwerte für die Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis .....	24
Tabelle 3-5: Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie .....	30
Tabelle 3-6: Ergebnisse Wirksamkeitsendpunkte (primärer- und wichtige sekundäre Endpunkte) .....	38
Tabelle 3-7: Übersicht der unerwünschten Ereignisse .....	40
Tabelle 3-8: Häufige unter der Therapie auftretende unerwünschte Ereignisse .....	40
Tabelle 3-9: Verteilung des Schweregrads für die D-AD in Deutschland.....	43
Tabelle 3-10: Patientenfluss in der GKV-Routinedatenanalyse .....	46
Tabelle 3-11: Extrapolierte Prävalenz der AtD auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse.....	47
Tabelle 3-12: Extrapolierte Inzidenz der AtD auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse.....	47
Tabelle 3-13: Prognose der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung der AtD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren .....	49
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	50
Tabelle 3-15: Herleitung der Zielpopulation von Baricitinib.....	53
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	55
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	74
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	76
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	83
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	86
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	87

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... 89

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC ..... 104

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 116

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Immunaktivierung und der epithelialen Barriere-Eigenschaften bei pädiatrischen (links) und erwachsenen (rechts) Patienten mit atopischer Dermatitis.....	18
Abbildung 3-2: Suszeptibilitätsloci kategorisiert nach Funktion.....	20
Abbildung 3-3: Stufentherapie der atopischen Dermatitis.....	28
Abbildung 3-4: Stufenplan für Kinder und Jugendliche mit atopischer Dermatitis Modifiziert nach Wollenberg <i>et al.</i> 2022 [86].....	32
Abbildung 3-5: Atopische Dermatitis –Ein praxisnaher Behandlungspfad.....	33
Abbildung 3-6: Studiendesign für die doppelblinde Behandlungsphase der JAIP-Studie.....	37

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
AE	Atopisches Ekzem
ALC	Absolute lymphocyte count (absolute Lymphozytenzahl)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMP	Antimikrobielles Peptid
ANC	Absolute neutrophil count (absolute Neutrophilenzahl)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AtD	Atopische Dermatitis
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCG	Bacille-Calmette-Guérin
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSA	Body Surface Area
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CPK	Kreatinphosphokinase
D-AD	Diagnostizierte atopische Dermatitis
DHPC	Dear Healthcare Professional Communication
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff)
EASI	Eczema Area Severity Index
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EPI-CARE	Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience
EU	Europäische Union
FLG	Filaggrin

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HBV-DNA	Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure
IDQOL	Infants' Dermatitis Quality of Life Index
IFN	Interferon
IGA	Investigator's Global Assessment
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Inzidenzrate
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IU	International Unit
JAK	Januskinase
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KG	Körpergewicht
LE	Lungenembolie
LOC	Loricrin
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis)
MATE	Multidrug and Toxic Extrusion-Protein
MVV-RL	Richtlinien Methoden vertragsärztliche Versorgung
NRS	Numerische Ratingskala
NW	Nebenwirkung
OAT	Organischer Anionen-Transporter
OCS	Orale Kortikosteroide
oSCORAD	Objective SCORing Atopic Dermatitis
Pgp	P-Glykoprotein

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
PtGA	Patient Global Assessment
PZN	Pharmazentralnummer
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure
s.c.	Subkutan
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
STAT	Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription
TB	Tuberkulose
TCI	Topischer Calcineurin-Inhibitor
TCS	Topisches Kortikosteroid (topical corticosteroid)
T <sub>H</sub>	T-Helferzelle
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
TVT	Tiefe Venenthrombose
UV	Ultraviolett
UVA	Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge A
UVB	Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B
VAS	Visuelle Analogskala
VTE	Venöses thromboembolisches Ereignis
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
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.

Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

### 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.

Das vorliegende Modul 3A bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Baricitinib zur Behandlung der pädiatrischen atopischen Dermatitis (AtD): Baricitinib ist indiziert zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer AtD bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis einschließlich 17 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Für diese Indikationserweiterung erteilte die Europäische Kommission am 18.10.2023 die Zulassung [1]. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden verallgemeinernd von der AtD gesprochen, falls nicht abweichend spezifiziert, ist damit die pädiatrische AtD gemeint.

Tabelle 3-1 zeigt die für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT). Diese weichen teilweise von der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT für bestimmte Teilpopulationen ab (zur Begründung, siehe Abschnitt 3.1.3).

Tabelle 3-1: Aufteilung der Zielpopulation in fünf Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien gemäß Lilly (November 2023)

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis einschließlich 17 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen <sup>a</sup>	
<b>Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren</b>	
Mit <b>mittelschwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapien, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>• Tacrolimus (topisch)</li> </ul> Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
Mit <b>schwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen <sup>b</sup>	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)
<b>Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren</b>	
Mit <b>mittelschwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapien, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>• Tacrolimus (topisch)</li> </ul> Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
Mit <b>schwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<b>Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren</b>	
Mit <b>mittelschwerer bis schwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)
<p>AtD: atopische Dermatitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: topische Kortikosteroide; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Gemäß Niederschrift des G-BA werden Jugendliche und Kinder mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis betrachtet, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, da der Wirkstoff Baricitinib als kontinuierliche Therapie angewendet wird [2].</p> <p>b: Teilpopulation mit abweichender zVT von der vom G-BA festgelegten zVT [2].</p>	

Generell sind im Rahmen der vorliegenden frühen Nutzenbewertung Jugendliche und Kinder mit mittelschwerer bis schwerer AtD zu betrachten, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, da auch der Wirkstoff Baricitinib als kontinuierliche Therapie angewendet wird [2]. Entsprechend sind nach Auffassung von Lilly auch zVT für die kontinuierliche Anwendung heranzuziehen, sofern eine Zulassung vorliegt.

Für die Teilpopulation der Kinder von 2 bis 5 Jahren sowie der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer AtD wird ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zVT berücksichtigt, welches sich aus topischen Glukokortikoiden der Klassen 2 bis 3 und Tacrolimus zusammensetzt; für diese Teilpopulationen sind keine systemischen Therapien für die kontinuierliche Anwendung zugelassen.

Für die Teilpopulationen der Kinder von 2 bis 5 Jahren und 6 bis 11 Jahren mit schwerer AtD sowie für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD wird Dupilumab als zVT herangezogen.

### 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 14. September 2022 eine Beratung beim G-BA gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), u.a. mit der Frage nach der zVT (Beratungsanforderung 2022-B-238). Das von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch fand am 23. November 2022 statt [2].

Tabelle 3-2 zeigt die für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib festgelegten zVT in den Teilpopulationen a, b und c, welche vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 23. November 2022 ausgehend von obiger Zielpopulation gebildet wurden [2]. Diese weichen teilweise von den von Lilly herangezogenen zVT in Abschnitt 3.1.1 ab (zur Begründung, siehe Abschnitt 3.1.3).

Tabelle 3-2: Aufteilung der Zielpopulation in vier Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien gemäß G-BA (November 2022)

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis einschließlich 17 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen <sup>a</sup>	
<u>Teilpopulation a</u> Kinder von <b>2 bis einschließlich 5 Jahren</b> mit <b>mittelschwerer bis schwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapien, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>• Tacrolimus (topisch)</li> </ul>
<u>Teilpopulation b1</u> Kinder von <b>6 bis einschließlich 11 Jahren</b> mit <b>mittelschwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
<u>Teilpopulation b2</u> Kinder von <b>6 bis einschließlich 11 Jahren</b> mit <b>schwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)
<u>Teilpopulation c</u> Jugendliche von <b>12 bis einschließlich 17 Jahren</b> mit <b>mittelschwerer bis schwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	
AtD: atopische Dermatitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: topische Kortikosteroide. a: Gemäß Niederschrift des G-BA werden Jugendliche und Kinder mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis betrachtet, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, da der Wirkstoff Baricitinib als kontinuierliche Therapie angewendet wird [2].	

Der G-BA untergliedert die Zielpopulation in die Teilpopulationen a, b und c. Bei den Teilpopulationen unterscheidet der G-BA zwischen Patienten unterschiedlicher Alterskategorien, welche sich folgendermaßen aufteilen: 2 bis 5 Jahre (Teilpopulation a), 6 bis 11 Jahre (Teilpopulation b) und 12 bis 17 Jahre (Teilpopulation c). Weiterhin teilt der G-BA die Teilpopulation b nach Schweregrad in Teilpopulation b1 (mittelschwere AtD) und Teilpopulation b2 (schwere AtD) auf.

Für Patienten der Teilpopulation a und Teilpopulation b1 legt der G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zVT fest, welches sich aus konventionellen, topischen Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 und Tacrolimus zusammensetzt. Für Teilpopulation b2 und Teilpopulation c wird Dupilumab als zVT festgelegt [2]: Der G-BA stellt fest, dass mit Dupilumab eine adäquate Therapieoption für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer AtD (Teilpopulation b1) und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren mit mittelschwerer und schwerer AtD (Teilpopulation c), für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt, zur Verfügung steht [2].

Die in der AtD zugelassenen oder Off-Label eingesetzten konventionellen systemischen Arzneimittel (Kortikosteroide und Ciclosporin) für diese Teilpopulationen sind gemäß G-BA aus Sicherheitsgründen weder dauerhaft noch kontinuierlich anzuwenden, sondern lediglich als Kurzzeit-/Intervalltherapie [2].

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

Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 23. November 2022 war die Zulassung von Dupilumab für Patienten von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer AtD noch nicht erfolgt.

Aufgrund der erfolgten Zulassungserweiterung am 15.03.2023 von Dupilumab passt Lilly die vom G-BA festgelegten zVT an: für Patienten von 2 bis 5 Jahren mit schwerer AtD zieht Lilly Dupilumab als zVT heran (anstelle der topischen Kortikosteroide [TCS]):

Dupilumab ist in dieser Population zugelassen. Ein medizinischer Zusatznutzen von Dupilumab wurde gemäß G-BA Beschluss für pädiatrische Patienten ausgesprochen, die ein hinreichend ähnliches Krankheitsbild wie Erwachsene aufweisen, welches sich v.a. auch am Ausmaß der Chronifizierung der Erkrankung festmacht [3]. Im Fall von kontinuierlich anzuwendenden Baricitinib ist davon auszugehen, dass sich die Kinder und Jugendlichen bereits größtenteils in einem chronifizierten Stadium, ähnlich wie die Erwachsenen in der bewertungsrelevanten Dupilumab-Studie, befinden, und daher für die gesamte Teilpopulation Dupilumab als zVT infrage kommt.

Schließlich wird die Anwendung von Dupilumab für die betreffende Teilpopulation von der Leitlinie empfohlen [4].

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die verwendeten Informationen wurden der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs entnommen.

### 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 2023. Fachinformation - Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022\_B-238; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 Monate bis 5 Jahre).
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2023. *Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]* [Online]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07\\_1\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07_1_01.pdf) [Zugriff am 26.07.2023].

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### **Einleitung**

Die AtD, 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 z.B. im Kindesalter im Bereich von Gesicht, Nacken, Händen und Fußrücken, der behaarten Kopfhaut sowie an den Streckseiten der Extremitäten. Die Patienten leiden besonders unter einem intensiven Juckreiz und hiermit verbundenen, teils gravierenden Schlafstörungen [1] als auch an Stigmatisierung aufgrund der sichtbaren Hautläsionen aufgrund des häufigen Kratzens. Häufige Komplikationen bei der AtD sind virale Infektionen, bakterielle Superinfektionen sowie 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 oder Entwicklungsstörungen niederschlagen kann [3; 4].

Im Hinblick auf systemische Therapien ist die Auswahl der Arzneimittel insbesondere für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen stark begrenzt und der therapeutische Bedarf für schnell wirksame, oral und kontinuierlich anzuwendende Arzneimittel, welche die Leitsymptome der AtD wirksam kontrollieren, sehr hoch. Außerdem muss bei einem so jungen Patientenkollektiv besonders sorgfältig abgewogen werden, ob der Einsatz systemischer Therapien unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gerechtfertigt ist.



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. Der Fokus der Ausführungen wird auf der pädiatrischen AtD liegen. Im Allgemeinen ähneln sich die typischen klinischen Merkmale der Krankheit bei Kindern und Erwachsenen. Allerdings kann das konkrete klinische Erscheinungsbild der AtD von Patient zu Patient variieren. Trotz variierender Ausprägungen in den klinischen Erscheinungsbildern der AtD bei Kindern und Erwachsenen, basiert diese Erkrankung bei beiden Altersgruppen auf den gleichen, der Typ-2-Inflammation zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen.

### **Pathophysiologie**

Der Entwicklung und Manifestation der AtD 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 AtD ist die Barriere- und flüssigkeitsregulierende Funktion der Haut aufgrund einer veränderten Lipid-Zusammensetzung und -Verteilung in der Hornzellschicht, einer erhöhten Aktivität von Serinproteasen und einer Erhöhung des pH-Werts gestört [6-9]. 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 Kolonisierung mit pathogenen Bakterien auf der Haut, beispielsweise Streptokokken, *Staphylococcus (Staph.) aureus Species*, sowie Pilzen und Viren [5]. Zum Beispiel wurde beobachtet, dass *Staphylococcus aureus* bei bis zu 90% der pädiatrischen Patienten die betroffenen Hautläsionen besiedelt und zu Krankheitsverschlechterung bzw. -schüben beitragen kann [10].

Zusätzlich zur beeinträchtigten Barrierefunktion der Haut ist die Fehlregulation der T-Zell-Homöostase ein wichtiges pathophysiologisches Merkmal in der Ätiologie der AtD [11]. Die Fehlregulation ist durch ein Ungleichgewicht von T-Zell-Untergruppen gekennzeichnet. Die AtD tritt in der Regel erstmals bei Kindern unter 5 Jahren in Erscheinung.

Die aktuellen Konzepte der Pathogenese stützen sich weitgehend auf Studien mit erwachsenen Patienten, bei denen die Krankheit in der Regel schon seit vielen Jahren besteht. Studien zeigen, dass die Pathophysiologie zwar altersabhängige, aber eher subtile Unterschiede aufweist, wobei

keine relevanten Auswirkungen auf den Wirkmechanismus der jeweiligen therapeutischen Optionen zu erwarten sind (u.a. Ramirez-Marin 2022; Esaki 2016; Brunner 2018) [12-15].

Generell ist die Fehlregulation der T-Zell Homöostase u.a. durch eine fehlgeleitete Typ-2-Immunantwort im Hautgewebe gekennzeichnet [16]. Bereits in läsionsfreier Haut erwachsener Patienten ist eine erhöhte Anzahl von T-Helfer ( $T_H$ ) 2-Zellen und ein pro-inflammatorisches Zytokin-Milieu (u.a. Interleukin [IL]-4 und IL-13) zu beobachten [17]. Brunner *et al.* fanden bei pädiatrischen Patienten unter 5 Jahren ebenfalls eine  $T_H$ 2-Aktivierung, die mit derjenigen in der erwachsenen AtD-Haut vergleichbar ist. Weiterhin berichten sie von einer starken Hochregulierung von  $T_H$ 17/IL-23 und des antimikrobiellen Peptids (AMP) bei Kleinkindern im Gegensatz zu der relativ reduzierten AMP-Expression bei akuter und chronischer AtD bei Erwachsenen [12]. Auch Ramirez-Marin *et al.* berichten bei Kindern von einer erhöhten Expression von  $T_H$ 17 sowie Interferon-(IFN)-Gamma bei AtD-Läsionen und  $T_H$ 22 und  $T_H$ 17 bei nicht-läsionaler Haut [14]. Kleinkinder mit AtD haben erhöhte  $T_H$ 2-Zellen, aber keine anderen polaren T-Zell-Untergruppen im peripheren Blut, während Erwachsene mit AtD ebenfalls erhöhte  $T_H$ 22-Zellen aufweisen [13]. Pädiatrische AtD zeigt ebenfalls eine signifikante  $T_H$ 17/ $T_H$ 22-Verschiebung, jedoch ohne die  $T_H$ 1-Hochregulation, die für erwachsene AtD charakteristisch ist [12; 14]. Folglich ist das derzeitige Verständnis der pädiatrischen AtD, dass die  $T_H$ 2-vermittelte Immunantwort der Haupttreiber vergleichbar zu den Erwachsenen ist; der  $T_H$ 17-Signalweg ist jedoch im Vergleich zu Erwachsenen mit AtD ausgeprägter [18].

Überraschenderweise zeigt die nicht-läsionale Haut von Säuglingen und Kleinkindern mit AtD eine signifikante Hyperplasie und aktivierte Zytokine mit Konzentrationen, die so hoch oder sogar höher sind als bei erwachsener nicht-läsionaler Haut. Die Färbung des Proliferationsmarkers K16 in nicht-läsionaler AtD-Haut nimmt mit zunehmendem Alter ab. Die Beeinträchtigung der wichtigsten epidermalen Differenzierungsmarker, Filaggrin (FLG) und Loricrin (LOR), ist bei AtD im Erwachsenenalter am signifikantesten. Brunner *et al.* beobachteten, dass FLG bei frühkindlicher AtD immer noch auf normalem Niveau vorhanden war [12]. Die höchste Anzahl von Eosinophilen und Neutrophilen findet sich bei Säuglingen, wobei die Eosinophilenzahlen bei nicht-läsionaler Haut von Säuglingen noch höher sind als bei läsionaler Haut anderer Altersgruppen [14].

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]. Chronische Ekzempläsionen weisen neben  $T_H$ 2-Zellen auch eine Infiltration von  $T_H$ 17- und  $T_H$ 22-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 Lymphopoietin (TSLP). TSLP wird als zentrales Bindeglied zwischen gestörter Hautbarriere und der  $T_H$ 2-Polarisierung in Entwicklung und Erhalt der AtD diskutiert [18-20]. Es verstärkt die Ausreifung und Differenzierung von dendritischen und naiven CD4-positiven T-Zellen und induziert auf diese Weise die Produktion von  $T_H$ 2-Zell-

assoziierten Zytokinen, darunter IL-4, IL-13, IL-5 und IL-31, welche für die Pathogenese der AtD eine wichtige Rolle spielen [21; 22].

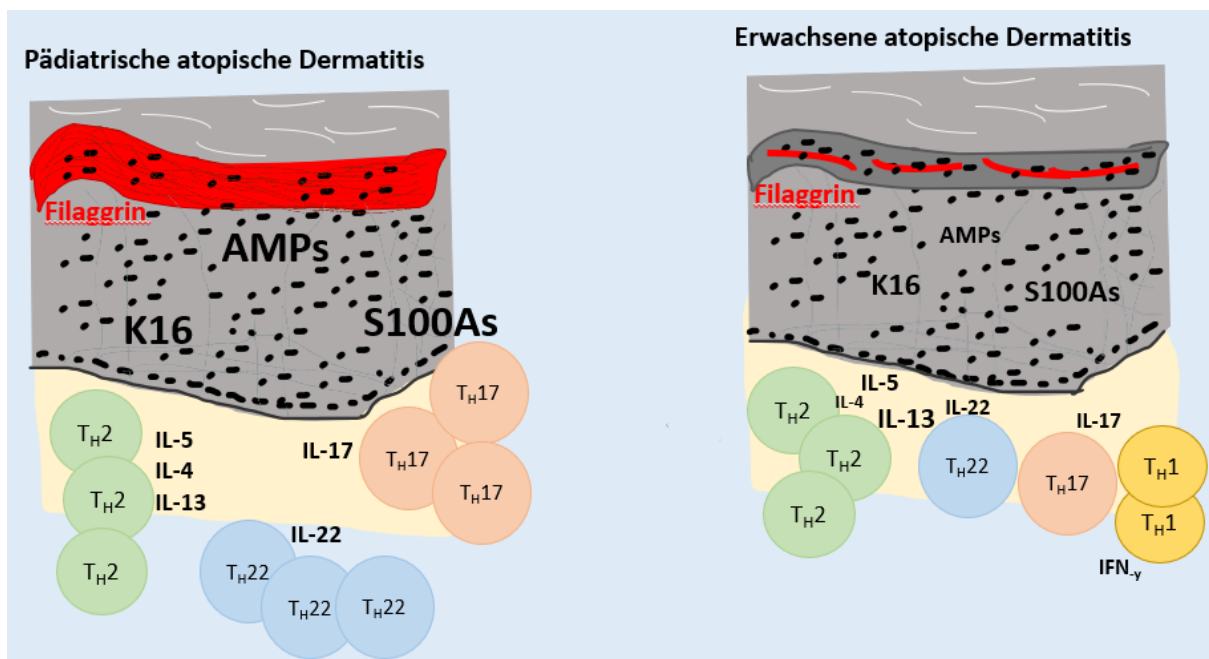


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Immunaktivierung und der epithelialen Barriere-Eigenschaften bei pädiatrischen (links) und erwachsenen (rechts) Patienten mit atopischer Dermatitis

AMP: antimikrobielle Peptide; IFN: Interferon; IL: Interleukin; K16: Keratin 16; T<sub>H</sub>: T-Helferzelle  
Modifiziert nach [23]

Der Juckreiz wird durch Zytokine, Neuropeptide und endogen sezernierte Faktoren vermittelt. Diese Juckreiz auslösenden Faktoren wirken auf sensorische Neuronen. Histamin ist eines der frühesten identifizierten Pruritogenen; unter den vier Histamin-Rezeptoren sind H1R und H4R potenzielle Mediatoren von Juckreiz. Andere endogene und exogene Faktoren, die durch Entzündungen und Xerose hervorgerufen werden, führen zur Induktion von nicht-histaminergen Juckreiz (z.B. Protease-Astrypase, Hausstaubmilben, *Staphylococcus aureus* oder Substanz P, TSLP, Notch-Proteine). Weiterhin ist die Rolle von IL-31, das von T<sub>H2</sub>-Zellen produziert wird, bei der Induktion von Juckreiz in der Literatur anerkannt. Darüber hinaus ermöglicht die Dysfunktion der epidermalen Barriere das Eindringen von Reizstoffen und Pruritogenen. Eine Zunahme der Nervenfaserdichte in der Epidermis, über die bei AtD-Patienten berichtet wurde, ist teilweise durch den Anstieg des Nervenwachstumsfaktors zu erklären, der im Plasma dieser Patienten beobachtet wurde. Darüber hinaus haben einige Studien eine Beteiligung von Strukturen des zentralen Nervensystems und Astrozyten beim Juckreiz impliziert. Andere Studien haben einen zentralen neuronalen Schaltkreis aufgedeckt, der für die Signalverarbeitung von Juckreiz entscheidend ist [24].

Auf molekularer Ebene binden die an der Pathogenese der AtD beteiligten Zytokine, einschließlich TSLP, IL-4, IL-13, IL-5, IL-22 und IL-31, an membranständige Zytokin-Rezeptoren. Die Zytokin-Rezeptoren leiten die extrazellulären Signale über den Januskinase

(JAK) - Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (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 AtD dar [25]. 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 AtD. Diese betrug für homozygote Zwillinge ca. 70%, während für heterozygote Zwillinge eine Konkordanzrate von nur ca. 20% beobachtet wurde [26].

In den vergangenen Jahren wurden über 30 Suszeptibilitätsloci auf der DNA identifiziert, die mit dem Auftreten einer AtD assoziiert sind (siehe Abbildung 3-2) [27-33]. Von den bislang identifizierten genetischen Risikofaktoren zeigte eine Loss-of-Function Mutation im Filaggrin-Gen die stärkste Assoziation mit der AtD [34; 35]. Mit der AtD 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 [36]. Darüber hinaus sind solche Gene von AtD-assoziierten Polymorphismen betroffen, deren Genprodukte für Immunfunktionen eine Rolle spielen, besonders für die T-Zell-Aktivierung und -Polarisierung [5].

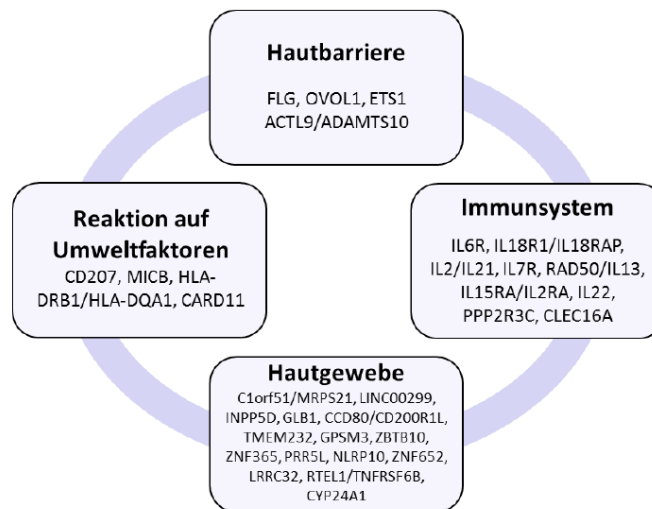


Abbildung 3-2: Suszeptibilitätsloci kategorisiert nach Funktion

Modifiziert nach [5]

### ***Umweltfaktoren und weitere Risikofaktoren***

Umweltfaktoren und andere Risikofaktoren können im Zusammenspiel mit genetischen Risikofaktoren die Entstehung der AtD 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 AtD auswirken. Auch psychosozialer Stress, hormonelle Faktoren und Klimaeinflüsse sind als auslösende bzw. krankheitsunterstützende Risikofaktoren bekannt [37].

### **Klinische Manifestation, krankheitsspezifische Symptome und Verlauf**

#### ***Klinische Manifestation und krankheitsspezifische Symptome***

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

Das klassische klinische Merkmal der AtD 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 und ein oft als quälend empfundener Juckreiz [38-40]. Der Juckreiz ist ein zentrales Leitsymptom der AtD. Er kann oftmals zu einem für den Patienten unkontrollierbaren Kratzen der Haut führen, welches wiederum das Entzündungsgeschehen in der Haut verstärkt. Im sehr frühen Kindesalter (ca. 0–2 Jahre) zeigen sich Ekzeme vorwiegend im Bereich des

Gesichts und der behaarten Kopfhaut sowie den Streckseiten der Extremitäten. Kinder und Jugendliche im Schulalter weisen häufig Beugeneckzeme auf [41]. .

Epidemiologische Studien belegen auch das Auftreten von Hautschmerzen bei Patienten mit AtD. Im Rahmen einer dieser Studien, welche Patienten ab 13 Jahren einschloss, berichtete ungefähr die Hälfte der Patienten von Hautschmerzen und mehr als jeder zehnte Patient von schweren Hautschmerzen. Die Hautschmerzen werden hierbei oft als brennend oder stechend wahrgenommen [42; 43]. In Studien, die ausschließlich Kinder mit AtD eingeschlossen haben, berichteten ebenfalls ungefähr die Hälfte der Patienten, bzw. stellvertretend deren Eltern, von Hautschmerzen [44; 45]. Cheng *et al.* fanden im Rahmen einer nationalen Querschnittsbefragung zu Kind-Eltern-Beziehungen (Alter 1-17 Jahre) heraus, dass die Intensität der Hautschmerzen mit einer signifikanten Verringerung der Lebensqualität assoziiert war, unabhängig von der Schwere der AtD [44].

Die Krankheitsphasen können von unterschiedlicher Dauer und Schwere sein. In der akuten Phase treten vornehmlich Erytheme, Papeln, Papulovesikel, Ödeme, Krusten und Exkoriationen auf, während die chronische Phase von trockener, schuppiger und verdickter (lichenifizierter) Haut sowie Pigmentverschiebungen geprägt ist [46].

### ***Verlauf der Erkrankung und Komplikationen***

In der Mehrheit der Fälle manifestiert sich die Erkrankung in den ersten sechs Lebensmonaten, sie kann aber auch in jedem anderen Alter erstmalig auftreten. Ca. zwei Drittel der betroffenen Kinder erreichen bis zum frühen Erwachsenenalter eine Symptombefreiheit, während ungefähr ein Drittel der Patienten, die im Kindesalter erkrankten, auch im Erwachsenenalter eine AtD aufweisen [47-50]. Prädiktoren für das Überdauern der AtD 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 AtD sind in der Regel eine trockene und raue Haut (meist im Säuglingsalter), bevor sich die für die AtD charakteristischen Ekzeme entwickeln. Im Verlauf der Erkrankung treten häufig andere Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis auf. Die AtD ist mit einem erhöhten Risiko für multiple Komorbiditäten assoziiert, einschließlich Asthma, allergischer Rhinitis und Nahrungsmittelallergie [51]. Eine schwerere AtD ist mit einer noch höheren Prävalenz von schwererem und anhaltendem Asthma assoziiert [14]. In diesem Zusammenhang wird auf den sogenannten „atopischen Marsch“ hingewiesen, bei dem die AtD als erste atopische Krankheit auftritt, Nahrungsmittelallergien gleichzeitig oder kurz danach auftreten, gefolgt von Asthma im Schulalter und Heuschnupfen (auch bekannt als allergische Rhinitis) im Jugend- und Erwachsenenalter [14; 52]. Allergische Kontaktdermatitis kann bei Patienten mit AtD jeden Alters auftreten, auch bei Säuglingen, obwohl Erwachsene mit AtD im Allgemeinen häufiger als Kinder eine komorbide allergische Kontaktdermatitis haben [14].

Außerdem lassen sich oftmals Komplikationen beobachten, allen voran Hautinfektionen mit Bakterien, Viren und Pilzen. Bei Kindern treten derartige Sekundärinfektionen deutlich häufiger auf als bei Erwachsenen [53]. Das Hautmikrobiom unterscheidet sich bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Jüngere Kinder weisen im Vergleich zu erwachsenen Patienten eine größere Häufigkeit von *Streptococcus*, *Granulicatella*, *Gemella*, *Rothia* und *Haemophilus* auf. Insbesondere jüngere Kinder zeigen häufiger eine Besiedelung mit *Streptococcus salivarius/thermophilus/vestibularis*. Eine erhöhte Talgproduktion und Veränderungen der Hautstruktur in der Pubertät können die Besiedelung mit lipophilen Bakterien erleichtern, z.B. *Propionibacterium* und *Corynebacterium*, die *Streptococcus* ersetzen und im Erwachsenenalter dominant werden [14].

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 [37].

## **Diagnose der Erkrankung und Schweregradeinteilung**

### ***Diagnose der atopischen Dermatitis***

Die Diagnosestellung der AtD beruht im Wesentlichen auf dem klinischen Erscheinungsbild. Histologische, mykologische und allergologische Parameter können differenzialdiagnostisch zur Abgrenzung zu anderen Hauterkrankungen herangezogen werden [54].

In der Vergangenheit wurden Kataloge mit empirisch ermittelten Diagnosekriterien erstellt, darunter von Hanifin und Rajka aus dem Jahr 1980 [55; 56]. 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 [57].

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"> <li>• Juckreiz</li> <li>• Ekzeme (akut, subakut, chronisch)</li> <li>• Altersabhängige Morphologie und Verteilung der Ekzeme</li> <li>• Chronischer oder chronisch-rezidivierender Verlauf</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühe Krankheitsmanifestation</li> <li>• Atopie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunglobulin E Überaktivität</li> <li>- Eigene oder familiäre Krankheitsvorgeschichte</li> </ul> </li> <li>• Trockene Haut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atypische Gefäßreaktionen (Gesichtsblässe, weißer Dermographismus)</li> <li>• Vermehrte Hand- und Fußlinienzeichnung, Verhornungsstörung, Veränderungen der Haut um Auge, Mund oder Ohren</li> <li>• Perifollikuläre Akzentuierung, flächenhafte, lederartige Veränderung der Haut, prurigo-artige Läsionen</li> <li>• Andere</li> </ul>
Quelle: modifiziert nach [58]		

Zu den Hauptmerkmalen der AtD 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 an den Extremitäten 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) [59]. 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 [58]. Bei der Beurteilung eines Kindes mit wahrscheinlicher AtD ist es wichtig, die Morphologie und Verteilung der Läsion und das normale Wachstum des Kindes zu bewerten. Das follikuläre Ekzem muss von Keratosis pilaris und follikulotropher Mycosis fungoides unterschieden werden.

Bei Kindern umfasst die Differentialdiagnose u.a. seborrhoische Dermatitis, Kontaktdermatitis und Psoriasis [14].

### ***Schweregrade der atopischen Dermatitis***

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

Grundsätzlich stehen verschiedene Messinstrumente zur Verfügung, um die Krankheitsschwere der AtD 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. 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 AtD. 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 AtD 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 AtD betroffenen Körperoberfläche an.

Tabelle 3-4 zeigt eine Übersicht von Schwellenwerten zur Abgrenzung der unterschiedlichen Schweregrade der AtD basierend auf dem EASI, SCORAD, IGA und BSA.

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

Instrument	EASI <sup>a</sup>	SCORAD <sup>b</sup>	IGA <sup>c</sup>	BSA <sup>d</sup>
<b>Schweregrad</b>				
<b>Leicht</b>	1–5	10–28	2	1–15
<b>Mittelschwer</b>	6–22	29–48	3	16–39
<b>Schwer</b>	23–72	49–103	4	40–100
<b>Sehr schwer</b>	-	-	-	-

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.

Die Schwellenwerte für die Krankheitsschwere weichen je nach berücksichtigter Quelle teils voneinander ab. Hinsichtlich des EASI liegt der obere Grenzwert für eine leichte Ausprägung bei ca. 5 Punkten und für eine mittelschwere Ausprägung bei ca. 22 Punkten. Hinsichtlich des SCORAD befindet sich der obere Grenzwert für eine leichte Ausprägung bei ca. 28 Punkten und für eine mittelschwere Ausprägung bei ca. 48 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 ein Kind von  $\geq 6$  Monaten bis 11 Jahren dann für eine Systemtherapie geeignet, wenn z.B. ein EASI  $> 21$  oder SCORAD  $> 50$  vorliegt, entsprechend einer schweren Ausprägung der Erkrankung;

Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren sind gemäß Leitlinie bei einem EASI  $> 15$  oder SCORAD  $> 40$  für eine Systemtherapie geeignet, entsprechend einer zumindest mittelschweren Ausprägung der Erkrankung [60; 61]. 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 AtD deutlich beeinträchtigt sein. Die schwer vorhersehbare und chronisch-rezidivierende Natur der Erkrankung, verbunden mit dem starken Juckreiz, kann negative Auswirkungen auf Schlaf, psychisches Wohlbefinden, Beziehungen mit Geschwistern und schulische Leistungen zur Folge haben [45; 62; 63]. Sifaka *et al.* untersuchten die Lebensqualität von Kindern mit AtD und ihren Familien sowie die Auswirkungen der Krankheitswahrnehmung der Mütter bezüglich der AtD auf die Lebensqualität der Familie. Die Ergebnisse zeigten, dass die AtD einen moderaten Einfluss auf die Lebensqualität von Säuglingen und Kindern sowie auf die Familieneinheit hat. Insbesondere wurde basierend auf den Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQOL)-Scores beobachtet, dass Mütter über eine Beeinflussung der Stimmung ihrer Säuglinge (Reizbarkeit, Weinen usw.) und die Zeit, in der sie gestört sind, durch die AtD berichten. Mütter sind sowohl in praktischer als auch in emotionaler Hinsicht in das Management der AtD involviert und sind in der Lage, auch geringfügige Stimmungsschwankungen ihrer Kinder zu erkennen. In ähnlicher Weise wurde aus den Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)-Dimensionen mit den höchsten Werten gezeigt, dass die AtD hauptsächlich den emotionalen Zustand der Kinder und ihren Schlaf beeinflusst [64]. Studien in großen Stichproben zeigen, dass Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen wichtige Probleme für Kinder mit AtD sind, die ihr körperliches, emotionales und soziales Wohlbefinden beeinträchtigen [65; 66]. Darüber hinaus hob eine internationale multizentrische Studie hervor, dass Eltern in verschiedenen Ländern trotz einiger nationaler Besonderheiten die Beeinflussung der Lebensqualität ihrer Kinder und die Lebensqualität der Familie auf ähnliche Weise bewerteten [67]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verschlechtert sich bei Kindern mit dem Schweregrad der Hauterkrankung und kann diese sogar stärker beeinträchtigen als viele andere chronische Erkrankungen im Kindesalter, einschließlich Asthma, Epilepsie, Diabetes und chronische Nierenerkrankungen [68-70].

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

### ***Spezielle Aspekte***

#### *Durch atopische Dermatitis verursachter Juckreiz, Schlafstörung und Hautschmerzen*

Das Leitsymptom der AtD ist ein intensiver Juckreiz, welcher gemeinsam mit der zugrundeliegenden komplexen Pathophysiologie der Erkrankung erhebliche Auswirkungen auf die Schlafqualität haben kann [66]. Die Störung des Nachtschlafs wiederum kann zu vermehrter Müdigkeit während des Tages führen, einhergehend mit kognitiven Einschränkungen und Stimmungsschwankungen [71; 72]). Eine Studie in Australien mit 48 zufällig ausgewählten

Kindern mit atopischem Ekzem verglich die familiären Auswirkungen mit 46 Kindern mit insulinabhängigem Diabetes [73]. Höhere finanzielle Kosten, Schlafstörungen, Unterbrechungen der Erwerbstätigkeit und die zeitaufwändigen täglichen Hautbehandlungen trugen dazu bei, dass sich atopische Ekzeme stärker auf die Lebensqualität auswirkten. Darüber hinaus postulierten die Forscher andere Faktoren, darunter elterliche Schuldgefühle, Auswirkungen von Schlafentzug auf Eltern und Kinder, Verhaltensprobleme, Geschwisterrivalität sowie Auswirkungen von Ekzemen auf die psychologische Entwicklung des Kindes, das Selbstwertgefühl der Kinder und die Sozialisationsfähigkeiten [73]. Die Eltern verbrachten durchschnittlich zwei bis drei Stunden pro Tag mit der Behandlung des Ekzems und berichteten, dass sie besonders besorgt über die Zeit waren, die das Kind mit dem Kratzen verbrachte. Auch die Hautschmerzen können sich negativ auf den Schlaf und allgemein auf die Lebensqualität auswirken [44].

### *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 [74-76]. In einer qualitativen Studie mit 62 semistrukturierten Interviews war Hänkeln, Verspotten oder Mobbing ein erhebliches Problem für Teilnehmer mit entzündlichen Hauterkrankungen, darunter der AtD [77].

### *Assoziation der atopischen Dermatitis mit Depressions- und Angsterkrankungen*

Die AtD ist kann mit Depressions- und Angsterkrankungen einhergehen. Die hohe Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen könnte u.a. auf einem erhöhten Stress-Niveau und auf psychosoziale Belastungen der Patienten mit AtD beruhen [76; 78]. Beispielsweise zeigte eine amerikanische Querschnittsstudie bei Kindern und Jugendlichen, dass eine Vorgeschichte von Ekzemen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS), Depression, Angstzuständen und Verhaltensstörungen im Vergleich zu Kindern ohne Ekzeme assoziiert ist [79]. Eine weitere deutsche Studie an Kindern mit Ekzemen, die von der Geburt bis zum Alter von 10 Jahren beobachtet wurden, ergab ein erhöhtes Risiko für emotionale und Verhaltensprobleme [80].

### *Einfluss der atopischen Dermatitis auf die schulischen Leistungen und sozialen Beziehungen*

Kinder mit AtD zeigen vermehrt Verhaltensprobleme wie erhöhte Abhängigkeit, Ängstlichkeit und Schlafstörungen. Diese Verhaltensprobleme können die soziale Entwicklung und sogar die intellektuelle Entwicklung eines Kindes beeinträchtigen. Soziale Beziehungen können gestört werden, da Gleichaltrige Angst vor einer Infektion haben könnten und das körperliche Erscheinungsbild zum Ausschluss sozialer Interaktion und der Teilnahme an sportlichen Tätigkeiten führen kann [81]. Sozialer und emotionaler Stress, der mit Veränderungen des Aussehens durch ein atopisches Ekzem verbunden ist, kann sowohl für das Kind als auch für die Familie zusätzlichen Stress verursachen [82]. Das Schlafverhalten ist bei der Mehrheit der Kinder mit atopischem Ekzem betroffen. Juckreiz und Kratzen führen dazu, dass die Kinder nachts häufig aufwachen. Schlafentzug führt zu erhöhter Schläfrigkeit während des Tages und

kann ihre intellektuelle Entwicklung beeinflussen. Schlafentzug ist auch einer der wichtigsten Faktoren, die schlechte Familienbeziehungen verursachen [81]. Das Kind abzulenken, um ein Kratzen und Reiben der Haut zu verhindern, kann viel Anstrengung und ständige Aufmerksamkeit von den Eltern oder Betreuungspersonen erfordern, was die Beziehung belasten kann [82].

Vittrup *et al.* stellten fest, dass AtD negativ mit den schulischen Leistungen in der unteren Sekundarstufe assoziiert ist, insbesondere bei Kindern mit schwerer AtD. In der unteren Sekundarstufe hatten Kinder mit AtD signifikant geringere Chancen, einen überdurchschnittlichen Abschluss zu erzielen als Kinder ohne AtD. Kinder mit schwerer AtD hatten im Vergleich zu Kindern mit leichter AtD einen signifikant niedrigeren Gesamtdurchschnitt sowie einen niedrigeren schriftlichen und mündlichen Mittelwert. Neben Schlafstörungen können auch soziale Probleme eine Erklärung für die Ergebnisse sein. Etwa ein Drittel der Kinder mit AtD berichtet, dass sie aufgrund ihrer AtD gemobbt werden oder dass AtD ihr Selbstvertrauen beeinträchtigt, bei Patienten mit schwerer Erkrankung steigt der Anteil auf fast die Hälfte [83].

### **Charakterisierung der Zielpopulation gemäß Label**

Die Zielpopulation für Baricitinib (Olumiant®) umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AtD ab 2 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Das vorliegende Dossier umfasst spezifisch die Patienten der Altersgruppe 2 bis 17 Jahren; für erwachsene Patienten ab 18 Jahren lag die Zulassung bereits vor und eine Nutzenbewertung hat stattgefunden [84].

### **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**

Übergeordnete Ziele der Behandlung der atopischen Dermatitis sind, die Symptome zu verbessern, das Auftreten von Schüben zu verhindern, Superinfektionen zu behandeln, die Integrität der Hautbarriere wiederherzustellen und eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität zu erreichen [85].

Die Therapie der AtD beinhaltet im Wesentlichen die Grundpflege der Haut sowie die Unterdrückung der Entzündungsreaktion. Eine Heilung der Erkrankung ist bislang nicht möglich, jedoch kommt es häufig zu Spontanremissionen [56].

In Deutschland enthält die S3-Leitlinie Neurodermitis der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Empfehlungen für die

Behandlung der AtD bei Kindern und Erwachsenen. Im Jahr 2023 wurde eine Aktualisierung der Leitlinie vorgenommen [56]. Im Folgenden sollen die wesentlichen Punkte kurz zusammengefasst werden [56]. Weiterhin steht die europäische Leitlinie mit Empfehlungen zur Behandlung von atopischen Ekzemen aller Schweregrade und Altersgruppen sowie der Behandlungspfad der AtD von Kurzen *et al.* 2020 zur Verfügung [86; 87].

Grundsätzlich ist bei der Wahl der geeigneten Therapie neben der Krankheitsschwere und dem Alter der Patienten auch das Vorliegen von potenziellen Provokationsfaktoren sowie von möglichen Begleiterkrankungen der Patienten zu berücksichtigen. Die deutsche Leitlinie sieht ein Therapieschema vor, welche die Schwere der Anzeichen und Symptome in drei Stufen einteilt. Die Therapiemaßnahmen der nächsthöheren Stufe bauen hierbei auf den therapeutischen Maßnahmen der niedrigeren Stufe auf.

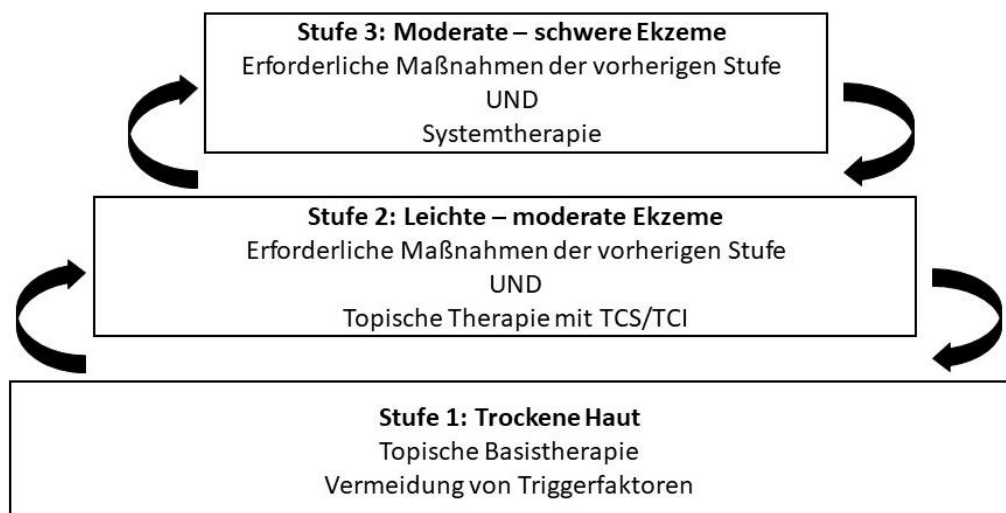


Abbildung 3-3: Stufentherapie der atopischen Dermatitis

Modifiziert nach S3-Leitlinie [56]

Dieses Schema ist lediglich ein Anhaltspunkt und muss je nach Alter, Verlauf, Lokalisation und Leidensdruck der Patienten angepasst werden [56]. Je nach Schweregrad der Erkrankung und Alter der Patienten werden äußerliche Therapieverfahren und/oder Systemtherapien empfohlen. 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. Die Leitlinie empfiehlt im Rahmen der Basistherapie den Zusatz von Harnstoff und Glycerin, wobei für Säuglinge auf Harnstoff zu verzichten ist. Bei Kleinkindern wird empfohlen, niedrigere Harnstoff-Konzentrationen als bei Erwachsenen anzuwenden. Die Patienten werden außerdem darauf hingewiesen, Provokationsfaktoren zu vermeiden [56].

Für leicht bis mittelschwer betroffene Patienten sind neben der Basispflege antientzündliche, topische Kortikosteroide anzuwenden. In den empfindlichen Bereichen von Gesicht, intertriginöse Hautareale und Anogenitalbereich können anstelle der TCS topische Calcineurin-

Inhibitoren (TCI) (z.B. Tacrolimus) zum Einsatz kommen. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist insbesondere die behaarte Kopfhaut ein Problembereich. Bei Kindern und Jugendlichen reichen in der Regel schwach bis mittelstark wirkende TCS für leichte bis mittelschwere AtD im Gesicht und am Hals aus. Aufgrund des erhöhten Risikos unerwünschter Arzneimittelreaktionen in dieser Region (wie z.B. Hautatrophie oder periorale Dermatitis) sollten sie nur für einen kurzen Zeitraum (3 bis maximal 5 Tage) verwendet werden.

Bei mittelschwerer AtD kommen mittelstark wirksame TCS zum Einsatz. Für akute Exazerbationen werden mittelstarke bis starke TCS nur über einen begrenzten Zeitraum (normalerweise 7 bis maximal 14 Tage) eingesetzt. Die Verwendung von stark wirksamen TCS bei Säuglingen und Kleinkindern sollte nur unter der Aufsicht von pädiatrischen oder dermatologischen Fachärzten erfolgen, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung dieser Altersgruppe verfügen. In der Regel sollten sehr stark wirksame TCS im Kindesalter, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern mit AtD, nicht angewendet werden. Der Einsatz von TCI kann ab einem Alter von 3 Monaten erfolgen. So ist 1%ige Pimecrolimus-Creme ab 3 Monaten und 0,03%ige Tacrolimus-Salbe ab 2 Jahren empfohlen; 0,1%ige Tacrolimus-Salbe erst ab 17 Jahren [56].

Als adjuvante nicht-medikamentöse Therapie in akuten Krankheitsphasen kann eine Therapie mit ultraviolettem (UV) Licht (Schmalband-UVB-[311 nm]; Breitband-UVB- und Breitband-UVA-Therapie) angewendet werden, die allerdings nicht mit TCI oder Ciclosporin kombiniert werden darf. Die Verwendung von Schmalband-UVB oder UVA kann bei Kindern und Jugendlichen in Betracht gezogen werden, abhängig von der Beurteilung ihres Hauttyps. Es sollte jedoch vermieden werden, häufige oder langwierige Behandlungszyklen durchzuführen. Bei Patienten mit Superinfektion sollte eine zusätzliche Behandlung mit topischen Antiseptika in Erwägung gezogen werden. Auf die Anwendung von topischen Antibiotika soll verzichtet werden, da dies das Risiko einer Resistenzentwicklung und einer Sensibilisierung erhöhen kann.

Bei schwereren Verlaufsformen ist in der Regel die Anwendung systemischer Therapien angezeigt, falls die Therapien aus den niedrigeren Eskalationsstufen keine zufriedenstellende Wirkung zeigten, jedoch unter Berücksichtigung des Alters der Kinder. Mit der Aktualisierung der Leitlinie wurden die Voraussetzungen für die Anwendung von Systemtherapien weiter konkretisiert [56]. Im Rahmen der aktualisierten Leitlinie zeigen die enthaltenen Checklisten für Kinder und Jugendliche, unter welchen Bedingungen die Indikationsstellung zur Systemtherapie erfolgen soll. Die allgemeinen Grundvoraussetzungen für die Anwendung einer Systemtherapie bei Kindern ist ein Alter von  $\geq 6$  Monaten bis 11 Jahren (schwere AtD) sowie klinisch gesicherte AtD (inkl. Ausschluss von relevanten Differentialdiagnosen); bei Jugendlichen ab 12 Jahren (mittelschwere bis schwere AtD) sollte ebenfalls eine klinisch gesicherte Diagnose der AtD vorliegen. Des Weiteren ist Voraussetzung, dass Patienten jeweils eine Mindest-Krankheitsschwere nach objektiven Maßstäben, subjektiven Belastungen sowie fehlenden Therapieansprechens aufweisen. Diese sind in der folgenden Tabelle 3-5 dargestellt. Jeweils mindestens ein Kriterium aus A, B und C muss erfüllt sein [60; 61]:

Tabelle 3-5: Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie

		Kinder (≥ 6 Monate–11 Jahre)	Jugendliche (≥ 12 Jahre) <sup>a</sup>
<b>A</b>	<b>Relevanter objektiver Schweregrad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globaler Schweregrad (PtGA) <b>mind. 4</b> auf einer 5-teiligen Skala</li> <li>• EASI &gt; <b>21</b></li> <li>• SCORAD &gt; <b>50</b>/oSCORAD &gt; <b>38</b></li> <li>• Therapierefraktär befallene Körperoberfläche (BSA) von &gt; <b>15%</b></li> <li>• Hohe Frequenz von Schüben (&gt; 10/Jahr) unter Lokalthherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globaler Schweregrad (PtGA) <b>mind. 3</b> auf einer 5-teiligen Skala</li> <li>• EASI &gt; <b>15</b></li> <li>• SCORAD &gt; <b>40</b>/oSCORAD &gt; <b>20</b></li> <li>• Therapierefraktär befallene Körperoberfläche (BSA) von &gt; <b>10%</b></li> <li>• Therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven/sichtbaren Arealen</li> <li>• Hohe Frequenz von Schüben (&gt;10/Jahr) unter derzeitiger Therapie</li> </ul>
<b>B</b>	<b>Relevante subjektive Belastung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cDLQI &gt; <b>10</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cDLQI/DLQI &gt; <b>10</b></li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruritus &gt; <b>6</b> (auf VAS oder NRS von 0–10)</li> <li>• Relevante Störung des Nachtschlafes wg. Pruritus/Ekzem</li> </ul>	
<b>C</b>	<b>Fehlendes Therapie-Ansprechen</b>	Kein hinreichendes Ansprechen auf leitliniengerechte Lokalthherapie	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Aussicht auf Erfolg mit allein lokalen Maßnahmen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Aussicht auf Erfolg mit ausschließlich lokalen Maßnahmen</li> <li>• Jugendliche/r hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kontraindikation/kein Ansprechen/Wirkverlust/NW</li> </ul> </li> </ul>
<p>BSA: Body Surface Area; cDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area Severity Index; NRS: numerische Ratingskala; NW: Nebenwirkung; oSCORAD: objective SCORing Atopic Dermatitis; PtGA: Patient Global Assessment; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>a: Identisch zu Eignungskriterien von Erwachsenen.</p> <p>Quelle: [60; 61]</p>			

Es wird empfohlen, die Indikation zur Systemtherapie der AtD gemäß den oben genannten Kriterien zu dokumentieren. Es ist anzumerken, dass gemäß der aktualisierten S3-Leitlinie der Einsatz einer immunmodulatorischen Systemtherapie im Kindesalter mit mittelschwerem bis schwerem Erkrankungsverlauf zu erwägen ist, wenn die AtD trotz Ausschöpfen verfügbarer Lokaltheraeutika nicht adäquat zu behandeln ist und mit signifikanten somatischen und/oder psychosozialen Beeinträchtigungen assoziiert ist [56].

In Deutschland sind bislang systemische Kortikosteroide, Ciclosporin (≥ 16 Jahre), Dupilumab, Tralokinumab und Upadacitinib für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD zugelassen. Weiterhin liegt seit dem 14. September 2023 für Lebrikizumab eine positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use für Patienten ab 12 Jahren mit

mittelschwerer bis schwerer AtD vor. Für Säuglinge ab 6 Monaten und Kinder bis 11 Jahren mit schwerer AtD ist Dupilumab zugelassen [56].

Gemäß Leitlinie kann auch die off-label Anwendung von Ciclosporin bei Kindern/Jugendlichen unter 16 Jahren in Betracht gezogen werden, die einen therapieresistenten, schweren Verlauf der AtD zeigen. Die Verwendung von Ciclosporin sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn bereits zugelassene systemische Therapien bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht wirksam sind. In der Praxis ist der Einsatz von Ciclosporin aufgrund von Sicherheitsbedenken begrenzt und aufgrund von möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen nicht als dauerhafte Erhaltungstherapie zugelassen [56]. Im Folgenden werden die off-label Arzneimittel aufgelistet:

- Azathioprin [88]
- Mycophenolat-Mofetil [89]
- Magensaftresistentes Mycophenolat-Natrium [90]
- Methotrexat (systemische Therapie der schweren AtD) [91].

### **Europäische Leitlinie**

Gemäß europäischer Leitlinie gibt es zwei wesentliche Therapieziele für die AtD [86]:

- Remission/Kontrolle: Zufriedenstellende Verringerung der Anzeichen und Symptome der AtD bei einer sicheren langfristigen entzündungshemmenden Behandlung.
- Komplette Remission: Vollständiges Auflösen der Anzeichen und Symptome der AtD ohne Anwendung einer entzündungshemmenden Behandlung.

Die Abbildung 3-4 stellt basierend auf der europäischen Leitlinie, Stand August 2022, schematisch die verfügbaren Optionen für Kinder und Jugendliche dar [56; 86].



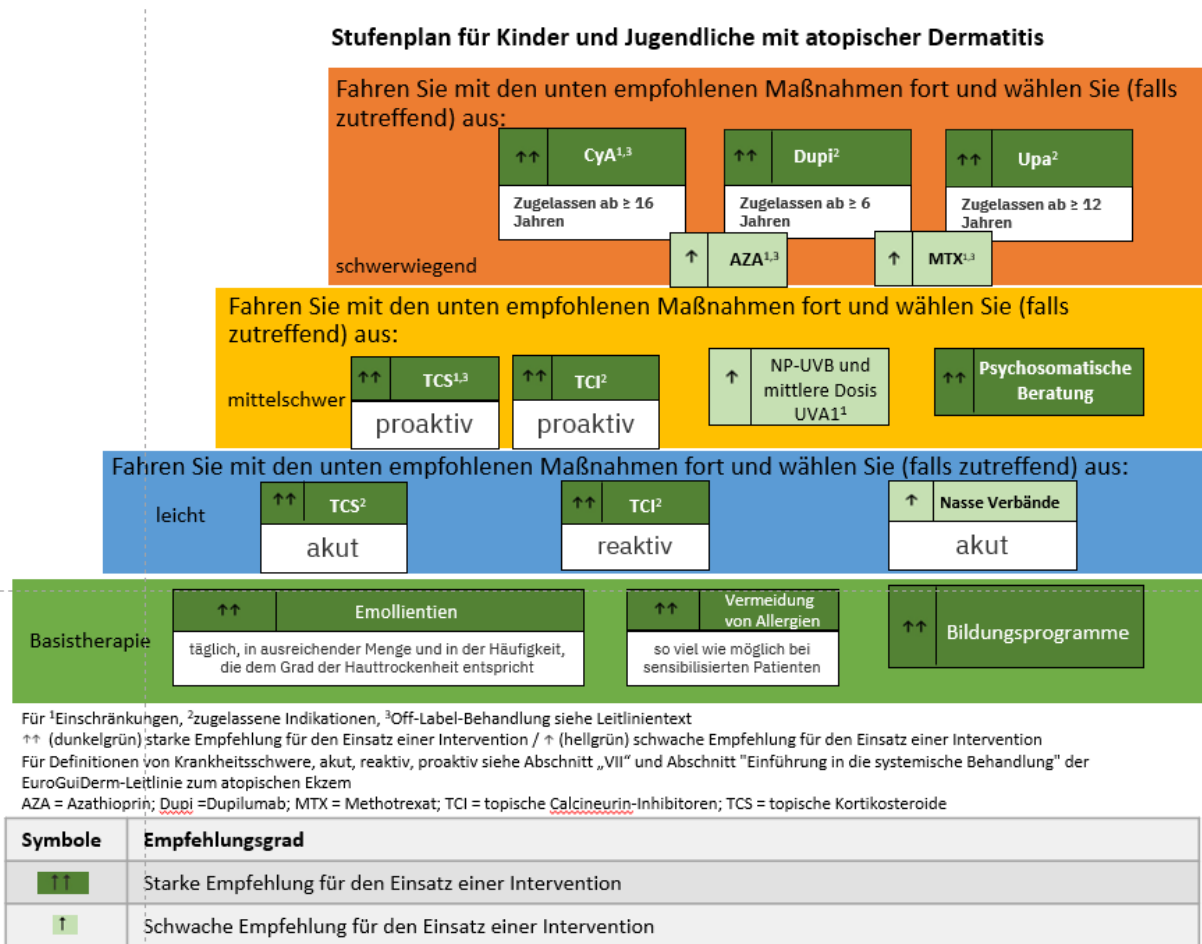


Abbildung 3-4: Stufenplan für Kinder und Jugendliche mit atopischer Dermatitis  
 Modifiziert nach Wollenberg *et al.* 2022 [86]

## Atopische Dermatitis –Ein praxisnaher Behandlungspfad

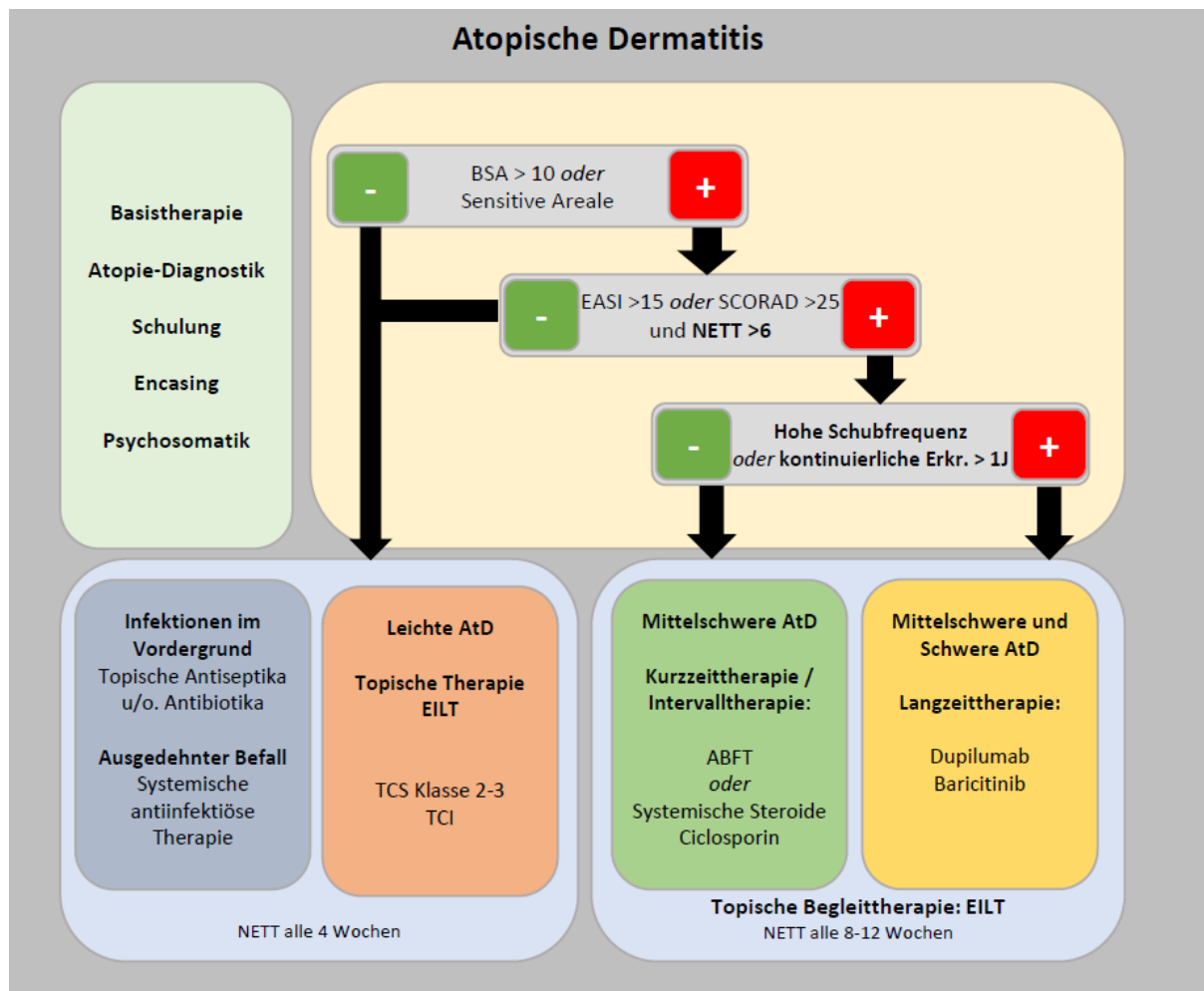


Abbildung 3-5: Atopische Dermatitis –Ein praxisnaher Behandlungspfad

ABFT: ambulante Balneofototherapie; AtD: atopische Dermatitis; BSA: Body Surface Area; EASI: Eczema Area Severity Index; EILT: Entzündungsinhibierende Lokaltherapie; NETT: Neurodermitis-Evaluierungs-Test-Tool; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCI: topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: topische Kortikosteroide. Modifiziert nach Kurzen *et al.* 2020 [87]

Die Neufassung des praxisnahen Behandlungspfad der atopischen Dermatitis von Kurzen *et al.* 2020 wurde maßgeblich von den neuen biologischen Langzeittherapien angetrieben. Die Herangehensweise legt den Fokus der Behandlungsempfehlung vor allem auf die Krankheitsaktivität und -schwere des individuellen Patienten. Das Ziel des praxisnahen Behandlungspfad liegt darin, die Indikationsstellung zu vereinfachen und eine bessere Übersicht der Behandlungsoptionen zu bieten. Insbesondere soll für System- bzw. eine Erhaltungstherapie eine Definition hergeleitet werden, die unter Praxisbedingungen umsetzbar ist (Abbildung 3-5). Bei Patienten, bei denen eine kontinuierliche Krankheitsaktivität vorliegt, wird eine Dauertherapie mit einem Biologikum oder einem JAK-Inhibitor empfohlen. Hier werden zur Langzeittherapie Baricitinib und Dupilumab genannt [87].

### **Therapeutischer Bedarf**

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

Für eine relevante Anzahl junger Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AtD lindern die herkömmlichen Therapien nicht oder nur unzureichend die Beschwerden. Manchmal verlieren die Therapien die Wirksamkeit über die Zeit, oder einige Patienten zeigen Unverträglichkeiten [92]. Außerdem steht nur eine begrenzte Auswahl systemischer Therapieoptionen für solche Patienten zur Verfügung, die keine befriedigende Wirkung auf topische Therapien zeigen oder einer kontinuierlichen Langzeitanwendung von TCS bedürften [92]. Die kontinuierliche Langzeitanwendung von TCS wird aufgrund des Risikos lokaler Nebenwirkungen wie Hautatrophie und Pigmentstörungen nicht empfohlen. Darüber hinaus haben Kinder ein proportional größeres Verhältnis von Körperoberfläche zu Gewicht und haben daher einen höheren Absorptionsgrad für die gleiche Menge an TCS, das aufgetragen wird. Daher können topisch applizierte Kortikosteroide, insbesondere hoch- und sehr hochwirksame Wirkstoffe, die über längere Zeiträume angewendet werden, in einem Maße resorbiert werden, das ausreicht, um systemische Nebenwirkungen hervorzurufen [58].

### **Therapeutische Bedarf in der Zielpopulation**

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers umfasst Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AtD im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Im Folgenden wird auf die aktuell zugelassenen systemischen Therapien im Einzelnen eingegangen.

Bis zum Jahr 2019 waren als systemische Therapie ausschließlich Ciclosporin und systemische Glukokortikoide zugelassen. Allerdings ist Ciclosporin nur für Patienten ab 16 Jahren mit einer schweren Form der AtD zugelassen. In der Praxis ist der Einsatz von Ciclosporin aufgrund von Sicherheitsbedenken begrenzt und aufgrund von möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen nicht als dauerhafte Erhaltungstherapie zugelassen [56]. Systemische Glukokortikoide sollen lediglich für akute Schübe und höchstens für einen Zeitraum von 3 Wochen als Kurzzeitbehandlung verwendet werden, da sie ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen. Sie kommen somit ebenfalls als Langzeittherapie nicht in Betracht [56].

Mit Dupilumab steht seit 2019 für Jugendliche ab 12 Jahren (mittelschwere bis schwere AtD), seit 2021 für Kinder ab 6 Jahren (schwere AtD) und seit März 2023 für Säuglinge bzw. Kinder ab 6 Monaten (schwere AtD) ein Biologikum zur Verfügung, welches in zweiwöchentlichen Intervallen subkutan injiziert wird. Dupilumab wird für die Therapie der chronischen AtD empfohlen, die mit topischen Arzneimitteln alleine nicht ausreichend behandelt werden kann [56]. Dupilumab kann ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI angewendet werden.

Nicht alle Patienten erreichen unter Dupilumab ein klinisches Ansprechen. In der AD-1526-Studie erreichten 45,1% der Patienten ( $\geq 12$ -< 18 Jahren mit mittelschwerer bis

schwerer AtD) in Behandlung mit Dupilumab den primären Endpunkt EASI75 nach 16 Wochen; 15,9% erreichten einen SCORAD75 [93]. Unter Dupilumab besteht des Weiteren ein erhöhtes Risiko für Bindehautentzündungen und Reaktionen an der Injektionsstelle [94]. In einer Post-Marketing-Studie berichtete mehr als jeder dritte Patient unter Dupilumab von einer Konjunktivitis [95].

Patienten, die generell orale Verabreichungen von Arzneimitteln bevorzugen, könnten durch die Art der Anwendung von der Dupilumab-Therapie abgehalten werden [96]. Die Art der Verabreichung stellt einen wichtigen Faktor für die Therapietreue bei AtD dar, wobei erwachsene Patienten mit AtD die orale Therapie der topischen Behandlung oder häufigen Injektionen vorziehen [97; 98]. Auch bei der Therapie von Kindern und Jugendlichen ist die Injektion die am wenigsten präferierte Behandlungsart [99]. Schmerzen und Stress durch Nadelinjektionen sind insbesondere bei Kindern üblich [100]. Es ist bekannt, dass eine Nadelphobie bei anderen Erkrankungen eher bei Kindern und Jugendlichen auftritt und zu Stress und Vermeidungsverhalten führt [101].

Mit Upadacitinib steht seit 2021 ein selektiver JAK-Inhibitor zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Verfügung, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Der G-BA bewertet in seinem Beschluss vom 17. Februar 2022, dass ein Zusatznutzen von Upadacitinib bei Jugendlichen von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, nicht belegt ist [102]. Upadacitinib ist anders als Dupilumab oral anwendbar, jedoch erst für Patienten ab 12 Jahren zugelassen. Von einer oralen Darreichungsform würden jedoch insbesondere jüngere Kinder profitieren, die zurzeit noch nicht die Möglichkeit einer oralen systemischen Behandlung haben.

Tralokinumab ist seit 2022 im Rahmen der Indikationserweiterung zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AtD bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren zugelassen [103]. Tralokinumab ist neben Dupilumab ein weiteres Biologikum für diese Altersgruppe. Anders als Dupilumab ist Tralokinumab für Kinder unter 12 Jahren nicht zugelassen. Wie Dupilumab erfolgt die Anwendung von Tralokinumab mittels subkutaner Injektion [104]. In seinem Beschluss vom 12.05.2023 bewertete der G-BA den Zusatznutzen von Tralokinumab für jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren AtD, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, als nicht belegt [105].

Weiterhin liegt seit dem 14. September 2023 für Lebrikizumab eine positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD vor. Bei Lebrikizumab handelt es sich um einen monoklonalen Anti-IL-13-Antikörper und dieser wird mit subkutanen Injektionen verabreicht.

Gemäß europäischer Leitlinie kann auch die off-label Anwendung von Azathioprin und Methotrexat erwogen werden [86]. Die aktuelle S3-Leitlinie nennt Azathioprin höchstens als eine alternative off-label Behandlungsoption für Kinder. Angesichts der verfügbaren

zugelassenen Alternativen sollte Azathioprin nur in gut begründeten Einzelfällen in Betracht gezogen werden [56].

Trotz der Zulassungen der oben genannten systemischen Therapien besteht nach wie vor ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an oralen, schnell wirksamen, gleichzeitig gut verträglichen Therapien für die AtD bei Kindern und Jugendlichen. Dies trifft in besonderem Maße für Patienten zwischen 2 und 11 Jahren mit mittelschwerer AtD zu, da es für diese Patientengruppe vor Zulassung von Baricitinib keine zugelassenen, systemischen Therapien gab.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Zielgruppe**

Seit dem 18.10.2023 ist mit Baricitinib das erste orale Arzneimittel in Europa zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AtD bei Patienten ab 2 Jahren zugelassen. Für die Therapie mit Baricitinib sind vor allem Kinder und Jugendliche geeignet, die einer kontinuierlichen Behandlung bedürfen.

Das klinische Entwicklungsprogramm von Baricitinib für pädiatrische AtD umfasst eine internationale klinische Phase 3 Studie (I4V-MC-JAIP [JAIP]) zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib bei pädiatrischen Patienten von 2 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD, die Kandidaten für systemische Therapien waren. Das Studiendesign der Phase 3 Studie wurde im Rahmen der Festlegung des pädiatrischen Prüfplans mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vereinbart.

Bei der JAIP-Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelblinde Phase 3 Studie. Es wurden drei verschiedene Baricitinib-Dosierungen untersucht: eine niedrige Baricitinib-Dosis (äquivalent zu 1 mg bei Erwachsenen), eine mittlere Dosis (äquivalent zu 2 mg bei Erwachsenen), und eine hohe Baricitinib-Dosis (äquivalent zu 4 mg bei Erwachsenen), jeweils in Kombination mit TCS im Vergleich zu Placebo in Kombination mit TCS.

Haupteinschlusskriterien waren ein EASI  $\geq 16$ , ein IGA-Score  $\geq 3$  und eine BSA  $\geq 10\%$ , jeweils zu Screening und zu Baseline. Die Patienten mussten ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf TCS und unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit von TCI aufweisen.

Die Studie gliederte sich in fünf Phasen, eine 5-wöchigen Screeningphase, eine 2-wöchige offene PK Lead-in Phase, eine 16-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, eine bis zu vier Jahre andauernde Verlängerungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsperiode.

Zu Beginn der doppelblinden Behandlungsphase wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 einem der Arme (hohe, mittlere und niedrige Baricitinib-Dosis oder Placebo) randomisiert zugeordnet.

Primärer Endpunkt der Studie was das Erreichen eines IGA von 0 oder 1 und einer  $\geq 2$  Punkte Verbesserung zu Woche 16 (indikativ für das Erreichen einer erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Haut). Wesentliche sekundäre Endpunkte beinhalteten das EASI75- und EASI90-Ansprechen, SCORAD75-Ansprechen und eine Verbesserung des Juckreizes um  $\geq 4$  Punkte auf der Itch numerischen Ratingskala (NRS), jeweils zu Woche 16.

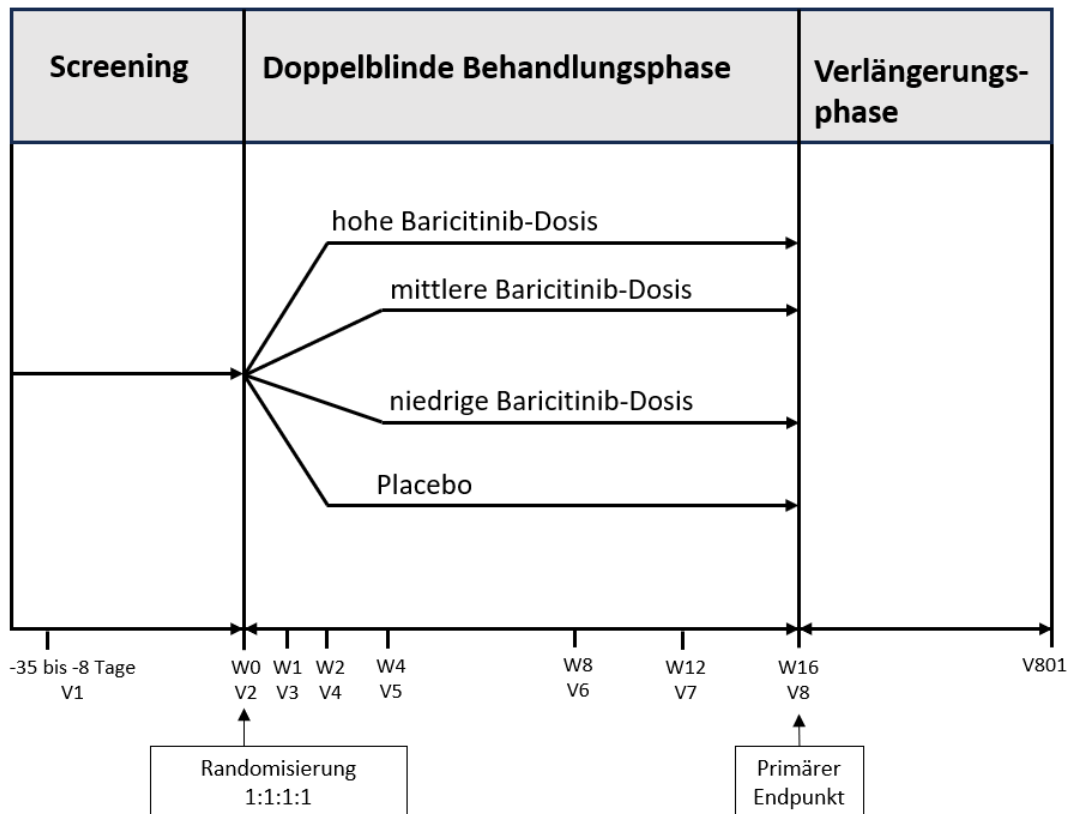


Abbildung 3-6: Studiendesign für die doppelblinde Behandlungsphase der JAIP-Studie  
V: Studienvisite; W: Woche.

Insgesamt wurden 483 Patienten randomisiert und 467 schlossen die 16-wöchige doppelblinde Behandlungsphase ab.

Die Patienten waren im Durchschnitt ca. 12 Jahre alt, ca. die Hälfte der Patienten war weiblich, und ca. drei Viertel der Patienten war weiß.

Unter der hohen Dosis von Baricitinib (4 mg-Äquivalent) erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten ein IGA-Ansprechen als unter Placebo (41,7% vs. 16,4%; Risikodifferenz [RD] = 25,3; 95%-Konfidenzintervall [KI]: [13,9; 35,8];  $p < 0,0001$ ). Die Ergebnisse waren für die hohe Baricitinib-Dosis über die Altersgruppen hinweg konsistent (Jugendliche 10 bis < 18 Jahre und Kinder < 10 Jahre).

Auch für die wesentlichen sekundären Endpunkte zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der hohen Dosis von Baricitinib ggü. Placebo, d.h. für das EASI75- und EASI90-Ansprechen, das SCORAD75-Ansprechen und für die Verbesserung des Juckreizes um

≥ 4-Punkte auf der Itch NRS. Tabelle 3-6 zeigt die Ergebnisse des primären Endpunkts sowie der wesentlichen sekundären Endpunkte der Studie JAIP zu Woche 16 der doppelblinden Behandlungsphase. Der primäre Endpunkt und die wichtigsten sekundären Endpunktergebnisse für die hohe Dosis von Baricitinib waren über alle präspezifizierten Analysen hinweg robust und statistisch signifikant.

Tabelle 3-6: Ergebnisse Wirksamkeitsendpunkte (primärer- und wichtige sekundäre Endpunkte)

<b>Doppelblinde Behandlungsphase – Ergebnisse der Studie JAIP zu Woche 16</b>					
Endpunkt: Anteil der Patienten, die einen IGA von 0 oder 1 mit einer Verbesserung von ≥ 2 Punkten in Woche 16 erreichten (primärer Endpunkt) <sup>a</sup>					
Studienergebnisse	Behandlungsarm	Placebo	Baricitinib		
			Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
	N	122	121	120	120
Ansprechen, n (%)	20 (16,4)	22 (18,2)	31 (25,8)	50 (41,7)	
Baricitinib vs. Placebo					
Behandlungsarm-Vergleich	Unterschied vs. Placebo [95% KI]	---	1,8 [-7,8; 11,4]	9,4 [-0,9; 19,6]	25,3 [13,9; 35,8]
	p-Wert	---	0,7261	0,0718	<b>&lt; 0,0001</b>
Endpunkt: Anteil der Patienten, die zu Woche 16 EASI75 erreicht haben <sup>a</sup>					
Studienergebnisse	Behandlungsarm	Placebo	Baricitinib		
			Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
	N	122	121	120	120
Ansprechen, n (%)	39 (32,0)	39 (32,2)	48 (40,0)	63 (52,5)	
Baricitinib vs. Placebo					
Behandlungsarm-Vergleich	Unterschied vs. Placebo [95% KI]	---	0,3 [-11,3; 11,9]	8,0 [-4,0; 19,8]	20,5 [8,1; 32,1]
	p-Wert	---	0,9615	0,2010	<b>0,0017</b>
Endpunkt: Anteil der Patienten, die zu Woche 16 EASI90 erreicht haben <sup>a</sup>					
Studienergebnisse	Behandlungsarm	Placebo	Baricitinib		
			Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
	N	122	121	120	120
Ansprechen, n (%)	15 (12,3)	14 (11,6)	26 (21,7)	36 (30,0)	

<b>Doppelblinde Behandlungsphase – Ergebnisse der Studie JAIP zu Woche 16</b>					
Baricitinib vs. Placebo					
Behandlungsarm-Vergleich	Unterschied vs. Placebo [95% KI]	---	-0,7 [-9,1; 7,6]	9,4 [-0,1; 18,8]	17,7 [7,5; 27,6]
	p-Wert	---	0,8544	0,0561	<b>0,0012</b>
Endpunkt: Anteil der Patienten, die zu Woche 16 SCORAD75 erreicht haben <sup>a</sup>					
Studienergebnisse	Behandlungsarm	Placebo	Baricitinib		
			Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
	N	122	121	120	120
	Ansprechen, n (%)	12 (9,8)	9 (7,4)	19 (15,8)	24 (20)
Baricitinib vs. Placebo					
Behandlungsarm-Vergleich	Unterschied vs. Placebo [95% KI]	---	-2,4 [-9,8; 5,0]	6,0 [-2,5; 14,6]	10,2 [1,1; 19,2]
	p-Wert	---	0,4943	0,1677	<b>0,0336</b>
Endpunkt: Anteil der Patienten (10 bis < 18 Jahre), die im Pruritus-NRS eine Verbesserung um 4 Punkte zu Woche 16 erreicht haben <sup>a</sup>					
Studienergebnisse	Behandlungsarm	Placebo	Baricitinib		
			Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
	N	55	63	62	62
	Ansprechen, n (%)	9 (16,4)	11 (17,5)	16 (25,8)	22 (35,5)
Baricitinib vs. Placebo					
Behandlungsarm-Vergleich	Unterschied vs. Placebo [95% KI]	---	1,1 [-12,9; 14,5]	9,4 [-5,6; 23,7]	19,1 [3,1; 33,6]
	p-Wert	---	0,8866	0,2316	<b>0,0328</b>
EASI: Eczema Area Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRA: numeric rating scale; NRI: non-responder imputation; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis.					
a: Logistische Regression mit NRI (ITT-Population).					

Das beobachtete Sicherheitsprofil stimmte im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil für Baricitinib bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AtD überein, und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet (für weitere Informationen, siehe Abschnitt 3.4.5). Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse war in den meisten Fällen leicht oder moderat und schwere unerwünschte Ereignisse wurden sehr selten berichtet [106]. In keinem Behandlungsarm wurden Todesfälle gemeldet. Während der Studie traten keine Malignitäten, venöse Thromboembolien, arterielle thrombotische Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse oder bestätigte



opportunistische Infektionen auf. Das Hauptrisiko des Auftretens von Infektionen ist medizinisch handhabbar. Die Tabelle 3-7 bietet eine Übersicht der unerwünschten Ereignisse in der JAIP-Studie.

Tabelle 3-7: Übersicht der unerwünschten Ereignisse

	Placebo; N = 122 n (%) [IR]	BARI ND; N = 120 n (%) [IR]	BARI MD; N = 120 n (%) [IR]	BARI HD; N = 120 n (%) [IR]
<b>Alle Studienteilnehmer (2 bis &lt;18 Jahre)</b>				
Gesamtzahl Patientenjahre	36,87	37,33	37,30	37,37
Todesfälle	0	0	0	0
SUE	5 (4,1) [13,5]	2 (1,7) [5,3]	1 (0,8) [2,7]	1 (0,8) [2,7]
Patienten mit ≥1 TEAE	61 (50,0) [235,3]	60 (50,0) [228,2]	63 (52,5) [250,0]	61 (50,8) [253,4]
UE, die dauerhaft zum Therapieabbruch führen	2 (1,6) [5,4]	1 (0,8) [2,7]	0	1 (0,8) [2,7]
Schwere TEAE	6 (4,9) [16,5]	2 (1,7) [5,4]	1 (0,8) [2,7]	2 (1,7) [5,4]
Bari: Baricitinib; HD: Hohe Dosis; IR: Inzidenzrate; MD: Mittlere Dosis; ND: Niedrige Dosis; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE: Unter der Therapie auftretende UE (treatment-emergent adverse event); UE: Unerwünschte Ereignisse.				

Tabelle 3-8: Häufige unter der Therapie auftretende unerwünschte Ereignisse

<b>BARI HD<sup>a</sup></b>	<b>BARI HD vs. Placebo<sup>b</sup></b>	<b>BARI Gesamt vs. Placebo<sup>b</sup></b>
- Kopfschmerzen - Nasopharyngitis - Abdominale Schmerzen	- Abdominale Schmerzen - Diarrhö - Übelkeit - Pyrexie - Infektion der oberen Atemwege - Follikulitis - Obere abdominale Schmerzen - Bronchitis	- Infektion der oberen Atemwege - Pharyngitis - Pyrexie - Obere abdominale Schmerzen - Bronchitis
Bari: Baricitinib; HD: Hohe Dosis. a: Am häufigsten berichtete TEAE in der gepoolten Baricitinib-Gruppe. b: Häufige TEAE, die im Vergleich zu Placebo deutlich häufiger gemeldet wurden.		

Zusammengefasst erreichte ein statistisch signifikanter höherer Anteil von Patienten unter der hohen Dosierung von Baricitinib eine nahezu bzw. komplette Erscheinungsfreiheit der Haut (IGA 0,1) im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm. Unter der hohen Dosierung von Baricitinib zeigte auch ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes als unter Placebo. Der Wirkeintritt erfolgte rasch

innerhalb von 2 (EASI75-Ansprechen) bis zu 4 Wochen (primärer und alle anderen sekundären Endpunkte). Die Wirksamkeit war über die 16-wöchige doppelblinde Behandlungsphase beständig. Die Anwendung von Baricitinib in der hohen Dosierung führte darüber hinaus zu einem Einsparen in der Anwendung von TCS.

Das Sicherheitsprofil von Baricitinib bei Kindern und Jugendlichen entspricht weitgehend dem der Erwachsenen. Das Hauptrisiko des Auftretens von Infektionen ist medizinisch handhabbar.

Schließlich steht nun mit Baricitinib eine neue, schnell wirksame, orale Behandlungsoption zur Verfügung, und zwar bereits für Kleinkinder ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD. Zudem erreicht Baricitinib verglichen mit Dupilumab einen schnelleren Wirkeintritt. Für Patienten zwischen 2 und 11 Jahren mit mittelschwerer AtD ist Baricitinib die erste zugelassene, systemische Therapie.

### 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.*

Die Indikationserweiterung für Baricitinib umfasst die Behandlung der pädiatrischen (Altersgruppe der 2- bis einschließlich 17-Jährigen), mittelschweren bis schweren AtD, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Zur Herleitung der Zielpopulation in Deutschland wurde eine orientierte Handsuche nach epidemiologischen Kennzahlen der AtD im Anwendungsgebiet durchgeführt.

Darüber hinaus sind für Teile des Anwendungsgebiets bereits die folgenden Systemtherapien durch den G-BA bewertet worden: Dupilumab (Kinder von 6 Monaten bis 11 Jahren mit schwerer AtD und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren mit mittelschwerer und schwerer AtD, für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt), Upadacitinib (Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD) und Tralokinumab (Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen). Der G-BA berücksichtigte die in den Dupilumab-Dossiers angegebenen Patientenzahlen von ca. 2.700 – 3.900 Patienten (6 Monate bis 5 Jahre), 9.700 – 14.100 Patienten (6 bis 11 Jahre) bzw. 5.300 – 10.600 Patienten (12 bis 17 Jahre) in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [107; 108]. Den Angaben bei Upadacitinib bzw. Tralokinumab werden die Daten aus den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab im

Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere AtD bei Erwachsenen und Jugendlichen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugrunde gelegt [102; 109].

In der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen des Upadacitinib-Verfahrens werden zur Herleitung der o.g. Patientenzahlen jedoch Unsicherheiten benannt, welche aus der Nichtberücksichtigung der expliziten Einschränkung auf Patienten, für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, und somit einer Überschätzung der Zielpopulation resultiert [110]. Es ist anzumerken, dass im vorliegenden Verfahren laut G-BA ebenfalls eine explizite Beschränkung auf Jugendliche und Kinder mit mittelschwerer bis schwerer AtD vorgenommen wird, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, da der Wirkstoff Baricitinib als kontinuierliche Therapie angewendet wird [111].

Um möglichst aktuelle Daten zur Prävalenz und Inzidenz der AtD zu erhalten und die konkretisierten Unsicherheiten zu adressieren, wurde für das vorliegende Dossier eigens zusätzlich eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben.

### **Prävalenz und Inzidenz der AtD bei Kindern und Jugendlichen auf Basis veröffentlichter Quellen**

Die im Rahmen der orientierten Handsuche identifizierten Quellen werden im Folgenden in chronologischer Reihenfolge, beginnend mit der jüngsten Publikation, dargestellt.

Im Rahmen einer Kassendatenanalyse untersuchten **Hagenström et al.** die Prävalenz der AtD in Deutschland [112]. Eingeschlossen wurden alle Versicherten der Techniker-Krankenkasse, die 2019 durchgängig versichert oder verstorben waren (N = 10,5 Millionen). Patienten mit AtD wurden anhand der ICD-10 Codes L20 (Atopisches Ekzem, AE bzw. AtD), L20.0, L20.8, und L20.9 identifiziert. Um Rückschlüsse auf den Schweregrad ziehen zu können, wurden darüber hinaus die Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung, arbeitsfreie Tage aufgrund der AtD und der Einsatz systemischer Arzneimittel, die zum Zeitpunkt der Studie nur für eine mittelschwere bis schwere AtD zugelassen waren, herangezogen. Das Ergebnis der Analyse wurde auf die Gesamtheit aller Patienten in der GKV in Deutschland extrapoliert. Die Prävalenz der AtD insgesamt betrug in der Altersgruppe der < 15-Jährigen 9,44%; davon wiesen 11,34% eine mittelschwere bis schwere AtD auf (9,07% weiblich; 13,40% männlich).

**Silverberg et al.** führten eine internationale Querschnittsstudie (Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience, EPI-CARE) durch, um die pädiatrische Population der Patienten mit AtD in verschiedenen Regionen (Nordamerika, Lateinamerika, mittlerer Osten und Eurasien, Ostasien, Europa) darzustellen [113]. Zahlen für Deutschland wurden im Zuge der Erhebungen für Europa erfasst. In der EPI-CARE wurden Daten zur Prävalenz der Patienten mit AtD im Alter von 6 Monaten bis einschließlich 17 Jahren erhoben. Die entsprechenden Daten wurden durch eine webbasierte Umfrage, die aus zwei Teilen bestand, vom 26.09.2018 bis zum 05.03.2019 gesammelt (mit Ausnahme der Türkei und Taiwan: 07.10.2019 bis 02.12.2019). Zur Schätzung der Prävalenz wurden zwei verschiedene Definitionen der AtD verwendet: berichtete atopische Dermatitis (AD) und diagnostizierte AD (D-AD). Beide Definitionen zeichnen sich durch eine Erfüllung aller Punkte der International

Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)-Kriterien aus, wobei die D-AD zusätzlich auf der patientenberichteten Angabe beruht, ob durch einen Arzt bestätigt wurde, dass der Patient an einem Ekzem leidet. Im Folgenden werden die Prävalenzraten und Schweregrade der D-AD in Deutschland aufgeführt. Die 12-Monats-Prävalenz für D-AD betrug insgesamt 8,4%. In der Altersgruppe der 6 Monate bis < 6-Jährigen lag die Prävalenz bei 7,1%, bei den 6 - < 12-Jährigen 9,3% und 8,7% bei den 12 - < 18-Jährigen. Weder für die D-AD noch für die berichtete AD konnte ein geschlechtsabhängiger Effekt beobachtet werden. Die Schweregrade wurden anhand des Patient Global Assessment (PtGA) und des Patient Oriented Eczema Measure (POEM) erhoben; die prozentuale Verteilung der pädiatrischen Patienten nach Schweregrad ist der folgenden Tabelle 3-9 zu entnehmen.

Tabelle 3-9: Verteilung des Schweregrads für die D-AD in Deutschland

Schweregrad AtD (N = 32)	6 Monate bis < 6 Jahre (%)		6 bis < 12 Jahre (%)		12 bis < 18 Jahre	
	PtGA	POEM	PtGA	POEM	PtGA	POEM
Leicht	69,2	37,1	55,5	33,2	55,6	37,9
Mittelschwer	21,5	50,7	42,9	57,3	36,6	54,5
Schwer	9,3	12,3	1,6	9,5	7,7	7,7

D-AD: diagnostizierte atopische Dermatitis; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; PtGA: Patient Global Assessment.

Prozent-Werte können sich zu weniger als 100% aufaddieren aufgrund eines geringen Anteils (< 2%) von Non-Respondern.

Quelle: [113]

Das Robert Koch-Institut (RKI) führte eine Langzeitstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (**KiGGS**) durch, deren Ergebnisse in einer ersten Welle von **Schmitz et al.** [114] und in einer zweiten Welle von **Thamm et al.** publiziert wurden [115]. Im Rahmen von wiederholten und für Deutschland repräsentativen Querschnitterhebungen wurden die Prävalenzen von Asthma bronchiale, Heuschnupfen, AtD und dem allergischem Kontaktekzem für 0- bis 17-Jährige dargestellt. In der ersten KiGGS-Basiserhebung (2003 – 2006) fand ein Befragungs- und Untersuchungssurvey statt auf dessen Grundlage KiGGS Welle 1 (2009 – 2012) durchgeführt wurde. Die Daten für die KiGGS Welle 1 wurden im Zuge eines telefonischen Befragungssurveys von 12.368 Kindern und Jugendlichen erhoben. Anschließend wurde die KiGGS Welle 2 (2014 – 2017) als kombinierter Untersuchungs- und Befragungssurvey durchgeführt an dem 15.023 Kinder und Jugendliche teilgenommen haben. Genauer wurden anhand eines selbst auszufüllenden Fragebogens oder eines ärztlichen Interviews Angaben zu den allergischen Erkrankungen, einer ärztlich festgestellten Diagnose und Medikamentenanwendungen aufgenommen. Darüber hinaus wurde erfasst, ob die Erkrankungen innerhalb der letzten 12 Monate aufgetreten sind und eine medikamentöse Behandlung stattgefunden hat, um Rückschlüsse auf die Lebenszeit- und 12-Monats-Prävalenzen allergischer Erkrankungen abzuleiten. Die 12-Monats-Prävalenz

insgesamt betrug für die KiGGS Welle 2 7,0% (vgl. KiGGS Welle 1: 6,0%) und lag für die Mädchen bei 7,4% (vgl. KiGGS Welle 1: 6,3%) und 6,6% bei Jungen (vgl. KiGGS Welle 1: 5,7%). Für die Altersgruppe der 3- bis 6-Jährigen betrug die 12-Monats-Prävalenz 8,0% (vgl. KiGGS Welle 1: 7,4%), 7,0% für die 7- bis 10-Jährigen (vgl. KiGGS Welle 1: 5,4%), 5,5% bei den 11- bis 13-Jährigen (vgl. KiGGS Welle 1: 5,3%) und 5,1% bei den 14- bis 17-Jährigen (vgl. KiGGS Welle 1: 4,6%). Es wurde keine Differenzierung nach Schweregrad der AtD vorgenommen.

**Augustin et al.** führten eine Datenanalyse auf Basis der Datenbank der Gmünder Ersatzkasse zur Charakterisierung der Epidemiologie und der Komorbiditäten bei pädiatrischen Patienten mit Psoriasis und AtD durch [116]. Die Prävalenzdaten zur AtD für das Jahr 2009 wurden gemäß ICD-10 Code L20 für Versicherte in einem Alter von bis zu 18 Jahren erhoben. Insgesamt wiesen 30.354 Kinder und Jugendliche eine Diagnose der AtD auf, womit die Punktprävalenz zum Zeitpunkt der Datenanalyse 10,35% betrug. Die Erhebung der Prävalenz erfolgte zusätzlich anhand der Altersgruppen 3 – 6 Jahre (12,87%), 7 – 10 Jahre (10,32%), 11 – 13 Jahre (8,73%) und 14 – 18 Jahre (7,3%). Es wurde keine Differenzierung nach Schweregrad der AtD vorgenommen.

### **Zusammenfassung**

Insgesamt liegen keine (Inzidenz) oder nur sehr limitierte Angaben (Prävalenz) zur Epidemiologie der AtD bei Kindern und Jugendlichen vor – insb. vor dem Hintergrund der in Abschnitt 3.1.1 vorgenommenen Aufteilung in Abhängigkeit des Alters der Patienten und des Schweregrads der Erkrankung. Nur zwei der identifizierten Quellen sahen eine Einteilung nach Schweregrad der AtD vor [112; 113]. Die beobachteten Abweichungen in den einzelnen Angaben je Schweregrad, vor allem bei der leichten und der mittelschweren Form der AtD [113], sind auf die unterschiedliche Operationalisierung, Granularität der Messinstrumente und auf Unterschiede in den abgefragten Aspekten der Erkrankung zurückzuführen. Die Untersuchungsergebnisse können somit lediglich der Einordnung der Häufigkeit der mittelschweren bis schweren Form der AtD bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland dienen. Für die Herleitung der Zielpopulation, die auf Patienten begrenzt ist, die für eine systemische Therapie geeignet sind, werden diese Angaben nicht verwendet.

### **GKV-Routinedatenanalyse**

Vor dem Hintergrund der limitierten Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen AtD in Deutschland im Allgemeinen und in Ermangelung weiterreichender Angaben in der Literatur zur Bestimmung der Zielpopulation im o. g. Anwendungsgebiet wurde zusätzlich eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben [117]. Vergleichbare Analysen wurden bereits im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren zur Herleitung der Patientenzahlen für Teile des Anwendungsgebiets durchgeführt und – vor dem Hintergrund von Unsicherheiten – von Seiten des G-BA und IQWiG prinzipiell akzeptiert [107; 108].

### **Datenbasis**

Die Grundlage für die GKV-Routinedatenanalyse bildet die Forschungsdatenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

(WIG2-Forschungsdatenbank). Die WIG2-Forschungsdatenbank enthält die anonymisierten Längsschnittdaten (Zeitraum: 2010 bis 2021) von ca. 4,5 Millionen Versicherten innerhalb der GKV und ist hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung als repräsentativ für Deutschland anzusehen [118]. Es können routinemäßig erhobene Informationen zur Versichertendemografie (z.B. Alter, Gender, Versichertenstatus) und zu Leistungen und assoziierten Kosten der ambulanten ärztlichen Versorgung, stationären Versorgung sowie Arzneimitteltherapie, Heil- und Hilfsmittel und häusliche Krankenpflege abgerufen werden.

### ***Design & Methodik***

Bei der Analyse handelt es sich um eine retrospektive, longitudinale Beobachtungsstudie. Zur Bestimmung der (Jahres-)Prävalenz und Inzidenz der AtD und Analyse etwaiger Veränderungen im Zeitverlauf wurde der Zeitraum 2016 bis 2021 (letztes verfügbares Bezugsjahr) gewählt.

Die Versicherten mussten im jeweiligen Bezugsjahr durchgehend versichert gewesen sein (im Bezugsjahr verstorbene Patienten, die ab dem 1. Januar des Bezugsjahrs durchgehend versichert waren, wurden in die Analyse eingeschlossen) und ein Alter von 2 bis 17 Jahren gemäß dem o. g. Anwendungsgebiet sowie eine gesicherte Diagnose der AtD im Bezugsjahr aufweisen: eine Hauptdiagnose im stationären Sektor und/oder zwei bestätigte Diagnosen im ambulanten Sektor in unterschiedlichen Quartalen desselben Kalenderjahrs (sog. „M2Q-Kriterium“) und/oder eine bestätigte Diagnose im ambulanten Sektor und eine Nebendiagnose im stationären Sektor in unterschiedlichen Quartalen desselben Kalenderjahrs und/oder zwei Nebendiagnosen im stationären Sektor in unterschiedlichen Quartalen desselben Kalenderjahrs. Die Diagnosen beinhalteten folgende Kodierungen für das atopische (endogene) Ekzem (L20) gemäß ICD-10-GM: L20.0 (Prurigo Besnier), L20.8 (sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem), L20.9 (atopisches [endogenes] Ekzem, nicht näher bezeichnet). Versicherte mit diesen Einschlusskriterien wurden als inzidente Patienten gezählt, wenn sie zusätzlich über einen Zeitraum von 5 Jahren vor dem jeweiligen Bezugsjahr (oder von Geburt an, wenn der verfügbare Beobachtungszeitraum für den Patienten weniger als fünf Jahre betrug) durchgehend versichert waren und in diesem Zeitraum keine bestätigte Diagnose der AtD aufwiesen.

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der AtD in Deutschland wurden die Ergebnisse der Analyse für das jeweilige Bezugsjahr – standardisiert nach Alter und Geschlecht auf Basis der Anteile für die Alters-Geschlechts-Gruppen im Rahmen des Risikostrukturausgleichs für die Jahre 2016 bis 2021 [119] bzw. der Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [120] - auf das Versichertenkollektiv innerhalb der GKV bzw. die deutsche Gesamtbevölkerung extrapoliert. Zur Berücksichtigung von Unsicherheiten erfolgt die Hochrechnung unter Angabe des 95%-Konfidenzintervalls.

Die nachfolgenden Berechnungen wurden mit Excel erstellt und basieren auf 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.

### **Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz der AtD bei Kindern und Jugendlichen auf Basis GKV-Routinedatenanalyse**

Für die Jahre 2016 bis 2021 waren 3.227.677 (Minimum im Bezugsjahr 2021) bis 3.645.539 (Maximum im Bezugsjahr 2016) Personen in der WIG2-Forschungsdatenbank erfasst; davon waren 431.752 (Bezugsjahr 2021) bis 503.193 Personen (Bezugsjahr 2016) im jeweiligen Bezugsjahr mindestens zwei bzw. maximal 17 Jahre alt und durchgehend versichert (Tabelle 3-10). Dies stellte die analysierte Stichprobe für die weiteren Analysen dar.

Ausgehend von dieser Grundgesamtheit erfüllten 5,06 bis 5,50% der durchgehend Versicherten die o. g. Diagnosekriterien der AtD im jeweiligen Bezugsjahr (**Prävalenz**); 0,38 bis 0,45% wiesen zudem keine bestätigte Diagnose der AtD im Zeitraum von 5 Jahren vor dem jeweiligen Bezugsjahr oder ab der Geburt auf (**Inzidenz**) (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Patientenfluss in der GKV-Routinedatenanalyse

WIG2 Forschungsdatenbank	Bezugsjahr					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Personen in Datenbank	3.645.539	3.456.504	3.376.331	3.304.898	3.246.035	3.227.677
≥ 2 bis ≤ 17 Jahre alt	568.651	530.627	508.621	489.238	471.888	462.303
Durchgehend versichert in Bezugsjahr	503.193	483.397	465.661	450.121	445.040	431.752
<b>Mit AtD-Diagnose im Bezugsjahr (%) <sup>a</sup></b>	<b>27.660</b> <b>(5,50)</b>	<b>26.043</b> <b>(5,39)</b>	<b>25.064</b> <b>(5,38)</b>	<b>23.654</b> <b>(5,26)</b>	<b>22.528</b> <b>(5,06)</b>	<b>22.082</b> <b>(5,11)</b>
<b>Mit AtD-Diagnose im Bezugsjahr; keine AtD- Diagnose in 5 Jahren vor Bezugsjahr/seit Geburt (%) <sup>a</sup></b>	<b>1.791</b> <b>(0,45)</b>	<b>1.703</b> <b>(0,43)</b>	<b>1.558</b> <b>(0,41)</b>	<b>1.417</b> <b>(0,38)</b>	<b>1.448</b> <b>(0,39)</b>	<b>1.375</b> <b>(0,38)</b>
AtD: atopische Dermatitis; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung. a: Prozentualer Anteil bezogen auf Anzahl der Personen im Alter von ≥ 2 bis ≤ 17 Jahren, die im jeweiligen Bezugsjahr durchgehend versichert waren.						

Die alters- und geschlechtsstandardisierte, extrapolierte Prävalenz und Inzidenz der AtD innerhalb der GKV beträgt für die analysierte Zeitspanne 5.147 bis 5.516 Versicherte bzw. 391 bis 452 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen (Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12).

Tabelle 3-11: Extrapolierte Prävalenz der AtD auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse

Extrapolierte Prävalenz <sup>a</sup>	Bezugsjahr					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Gesamtbevölkerung für Deutschland (2 – 17 Jahre)</b>						
Absolute Prävalenz der AtD (95 %-Konfidenzintervall)	581.650 (574.814- 588.548)	591.236 (584.074- 598.465)	598.131 (590.744- 605.589)	592.798 (585.260- 600.411)	591.684 (583.970- 599.477)	597.941 (590.062- 605.902)
Relative Prävalenz der AtD (pro 100.000 Personen)	5.516	5.430	5.438	5.324	5.149	5.213
<b>Patienten in GKV (2 – 17 Jahre)</b>						
Absolute Prävalenz der AtD (95 %-Konfidenzintervall)	501.256 (495.366- 507.199)	514.724 (508.489- 521.016)	524.757 (518.275- 531.300)	521.698 (515.063- 528.398)	522.213 (515.404- 529.091)	525.887 (518.959- 532.888)
<b>Relative Prävalenz der AtD (pro 100.000 Personen)</b>	<b>5.516</b>	<b>5.428</b>	<b>5.442</b>	<b>5.326</b>	<b>5.147</b>	<b>5.209</b>
AtD: atopische Dermatitis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. a: Standardisiert nach Alter und Geschlecht.						

Tabelle 3-12: Extrapolierte Inzidenz der AtD auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse

Extrapolierte Inzidenz <sup>a</sup>	Bezugsjahr					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Gesamtbevölkerung für Deutschland (2 – 17 Jahre)</b>						
Absolute Inzidenz der AtD (95 %-Konfidenzintervall)	38.001 (36.261- 39.804)	38.920 (37.092- 40.815)	37.471 (35.632- 39.381)	36.231 (34.366- 38.172)	39.121 (37.127- 41.196)	38.426 (36.415- 40.522)
Relative Inzidenz der AtD (pro 100.000 Personen)	454	441	418	393	408	395
<b>Patienten in GKV (2 – 17 Jahre)</b>						
Absolute Inzidenz der AtD (95 %-Konfidenzintervall)	32.580 (31.088- 34.125)	33.924 (32.331- 35.576)	33.060 (31.437- 34.746)	31.894 (30.253- 33.601)	34.341 (32.591- 36.161)	33.504 (31.752- 35.329)
<b>Relative Inzidenz der AtD (pro 100.000 Personen)</b>	<b>452</b>	<b>442</b>	<b>420</b>	<b>393</b>	<b>406</b>	<b>391</b>
AtD: atopische Dermatitis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. a: Standardisiert nach Alter und Geschlecht.						



Trotz der Unterschiede in der Methodik und den analysierten Stichproben befindet sich die in der GKV-Routinedatenanalyse identifizierte Prävalenz von 5,06 bis 5,50% (Zeitraum: 2016 – 2021) vor dem Hintergrund der in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur identifizierten Spanne in einer plausiblen Größenordnung. Da die GKV-Routineanalyse eine hohe methodische Güte aufweist, auf einer großen repräsentativen Stichprobe und auf validierten ärztlichen Diagnosen beruht und nur Patienten im Anwendungsgebiet umfasst, bewertet der pharmazeutische Unternehmer die Datenbasis im Rahmen der GKV-Routineanalyse als am besten geeignet und legt diese für die folgenden Berechnungen zugrunde.

*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.*

Die oben dargestellte KiGGS-Studie Welle 2 (2014 – 2017) zeigte keine wesentlichen Veränderungen in der Zahl der aktuell von AtD betroffenen Kinder und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren im Vergleich zur KiGGS-Basiserhebung (2003 – 2006) [115]. Die zusätzlich durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse bestätigte für den betrachteten Zeitraum ebenfalls stabile Inzidenz- bzw. Prävalenzraten für die AtD innerhalb der Dossier-relevanten Altersgruppe - eine mögliche Zu- oder Abnahme der Zielpopulation von Baricitinib wäre vielmehr auf Veränderungen in der Bevölkerungsentwicklung für Deutschland zurückzuführen. Im vorliegenden Dossier wird somit von keinen wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Inzidenz bzw. Prävalenz der AtD in Deutschland in den nächsten 5 Jahren ausgegangen (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Prognose der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung der AtD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren

Prognose	Bezugsjahr					
	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Bevölkerungsgröße Kinder und Jugendliche von 2 Jahren bis 17 Jahren in Deutschland <sup>a</sup>	12.739.400	12.794.300	12.829.000	12.850.900	12.884.400	12.899.000
<b>AtD</b>						
Prävalente Kinder und Jugendliche von 2 Jahren bis 17 Jahren <sup>b</sup>	651.558	654.366	656.141	657.261	658.974	659.721
Inzidente Kinder und Jugendliche von 2 Jahren bis 17 Jahren <sup>b</sup>	47.838	48.044	48.174	48.257	48.382	48.437
AtD: atopische Dermatitis. a: Prognose der Bevölkerungsentwicklung Deutschlands in den Altersgruppen 2 Jahre bis 17 Jahre [121]. b: Eigene Berechnung unter Berücksichtigung der Prävalenz (5,11%) bzw. Inzidenz (0,38%) über die Altersgruppen 2-17 Jahre (siehe Tabelle 3-10) ohne Berücksichtigung der kontinuierlichen Systemtherapie und Aufteilung in die einzelnen Altersgruppen ([122]).						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Mittelschwere bis schwere AtD bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis einschließlich 17 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen <sup>a</sup>		
<b>Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren</b>		
Mit <b>mittelschwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	<b>101</b> (Spanne: 41 – 209)	<b>90</b> (Spanne: 36 – 186)
Mit <b>schwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	<b>101</b> (Spanne: 41 – 209)	<b>90</b> (Spanne: 36 – 186)
<b>Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren</b>		
Mit <b>mittelschwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	<b>293</b> (Spanne: 184 – 444)	<b>256</b> (Spanne: 160 – 388)
Mit <b>schwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	<b>293</b> (Spanne: 184 – 444)	<b>256</b> (Spanne: 160 – 388)
<b>Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren</b>		
Mit <b>mittelschwerer bis schwerer AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	<b>1.050</b> (Spanne: 757 – 1.419)	<b>924</b> (Spanne: 666 – 1.250)
AtD: atopische Dermatitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss a: Gemäß Niederschrift des G-BA werden Jugendliche und Kinder mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis betrachtet, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, da der Wirkstoff Baricitinib als kontinuierliche Therapie angewendet wird [111].		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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.*

Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation von Baricitinib stellt die im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse identifizierte Stichprobe (Kinder und Jugendliche im Alter von 2 – 17 Jahren mit einer gesicherten AtD-Diagnose, die im Bezugsjahr durchgehend versichert waren) dar. Die Herleitung erfolgt anhand der in Abschnitt 3.1.1 vorgenommenen Aufteilung gemäß Altersgruppe der Patienten und Schweregrad der Erkrankung.

Vor dem Hintergrund der beobachteten geringen Variabilität der Inzidenz- und Prävalenzraten im Anwendungsgebiet werden im Folgenden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Bezugsjahres (2021) der GKV-Routinedatenanalyse zugrunde gelegt.

### Herleitung der Zielpopulation von Baricitinib

Im Bezugsjahr 2021 wiesen 22.082 durchgehend Versicherte in der WIG2-Forschungsdatenbank ein Alter von einschließlich 2 bis 17 Jahren sowie eine gesicherte Diagnose der AtD auf (Tabelle 3-10) – entsprechend der Darstellung in Tabelle 3-15 konnten davon 7.563, 8.293 bzw. 6.226 Versicherte den prädefinierten Altersgruppen „2 -5 Jahre“, „6 – 11 Jahre“ bzw. „12 – 17 Jahre“ zugeordnet werden.

Das Anwendungsgebiet von Baricitinib umfasst ausschließlich Patienten, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist – bei diesen Patienten ist von einer konstant hohen Krankheitsaktivität der AtD auszugehen (im Gegensatz zu vereinzelt Schüben). Gemäß der aktualisierten S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ ist der Einsatz einer immunmodulatorischen Systemtherapie ebenfalls bei Kindern mit mittelschwerem bis schwerem Erkrankungsverlauf zu erwägen, wenn die AtD trotz Ausschöpfen verfügbarer Lokaltherapeutika nicht adäquat zu behandeln ist und mit signifikanten somatischen und/oder psychosozialen Beeinträchtigungen assoziiert ist [56].

Um die Anzahl der Patienten, die für eine kontinuierliche Therapie mit Baricitinib in Frage kommen, zu bestimmen, wurde die Stichprobe weiter eingeschränkt auf Patienten, die im Bezugsjahr 2021 mindestens eine Verordnung einer systemischen Therapie (einschl. Dupilumab, Upadacitinib, Tralokinumab, Abrocitinib, Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolsäure und Methotrexat) aufwiesen (Tabelle 3-15). Die Verordnungen mussten in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer AtD-Diagnose stehen (AtD Diagnose im selben Quartal oder – im Falle einer Hospitalisierung – direkte Verknüpfung mit AtD-Diagnose). Patienten mit oraler Kortikosteroid (OCS)-Verordnung wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da der längerfristige Einsatz von OCS insbesondere aufgrund der starken Nebenwirkungen bei Kindern nicht empfohlen wird und somit nicht vom o. g. Anwendungsgebiet umfasst ist [111]. Entsprechend hat der G-BA OCS nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im o. g. Anwendungsgebiet definiert. Auch Behandlungssequenzen von TCS wurden nicht als Indikator für die Notwendigkeit einer systemischen kontinuierlichen Therapie herangezogen, da die zugrundeliegenden Annahmen (z. B. wiederholte Verordnung von stark bis sehr stark wirksamen TCS oder Eskalation der TCS als Hinweis auf ein schweres Erkrankungsbild gemäß dem Anwendungsgebiet von Baricitinib) nicht überprüfbar sind. In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass sich bei der Mehrheit der Kinder und Jugendlichen die Krankheitsaktivität über die Zeit reduziert bis hin zur spontanen Remission [56].

Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse konnte ein Anstieg von Verordnungen einer Systemtherapie mit steigendem Alter identifiziert werden. Insgesamt wiesen 7 Patienten (0,09%) in der Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen, 22 Patienten (0,27%) in der Altersgruppe der 6 bis 11-Jährigen und 42 Patienten (0,67%) in der Altersgruppe der 12 bis 17-Jährigen in der Stichprobe (N = 22.082) mindestens eine Verordnung einer systemischen Therapie im Bezugsjahr auf; die alters- und geschlechtsstandardisierte, extrapolierte Prävalenz beträgt 203 (95%-KI: 81 – 418) in der Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen, 587 (95%-KI: 368 – 888) in der Altersgruppe der 6 bis 11-Jährigen und 1.050 (95%-KI: 757 - 1.419) in der Altersgruppe der 12

bis 17-Jährigen bezogen auf die Gesamtbevölkerung der 2- bis 17-Jährigen bzw. 181 (95%-KI: 73 -372) in der Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen, 512 (95%-KI: 321 – 775) in der Altersgruppe der 6 bis 11-Jährigen und 924 (95%-KI: 666 - 1.250) in der Altersgruppe der 12 bis 17-Jährigen bezogen auf alle Patienten der jeweiligen Altersgruppen in der GKV (Tabelle 3-15).

Auf Basis der verfügbaren Informationen im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse können keine Aussagen zum Anteil von Patienten mit mittelschwerem bzw. schwerem Erkrankungsverlauf gemäß dem o. g. Anwendungsgebiet getroffen werden. Angaben aus der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur [113] beziehen sich auf die Grundgesamtheit prävalenter Fälle – unabhängig davon, ob für die Patienten eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist – und lassen sich somit nicht auf die im Rahmen der Herleitung verwendete Stichprobe (AtD-Patienten mit mindestens einer Verordnung einer Systemtherapie im Bezugsjahr) übertragen. Hinweise auf die prozentuale Verteilung von Patienten mit mittelschwerem bzw. schwerem Erkrankungsverlauf liefern die Zulassungsstudien von kontinuierlichen Systemtherapien. Auf Basis der Studien *Measure Up 1* (NCT03569293), *Measure Up 2* (NCT03607422) und *AD Up* (NCT03568318), die den Einsatz von Upadacitinib bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 12 bis 75 Jahren untersuchten, kann von gleichen Anteilen (1:1) an Patienten mit mittelschwerem bzw. schwerem Erkrankungsverlauf im Anwendungsgebiet ausgegangen werden [123].

Daraus ergeben sich

- jeweils **90 GKV-Patienten** (Spanne: 36 - 186) mit **mittelschwerem bzw. schwerem Erkrankungsverlauf** in der Altersgruppe der **2 bis 5-Jährigen**,
- jeweils **256 GKV-Patienten** (Spanne: (160 - 388) mit **mittelschwerem bzw. schwerem Erkrankungsverlauf** in der Altersgruppe der **6 bis 11-Jährigen** und
- insgesamt **924 GKV-Patienten** (Spanne: 666 – 1.250) mit **mittelschwerem bis schwerem Erkrankungsverlauf** in der Altersgruppe der **12 bis 17-Jährigen**

gemäß der in Abschnitt 3.1.1 vorgenommenen Aufteilung gemäß Altersgruppe der Patienten und Schweregrad der Erkrankung (Tabelle 3-15).

Eine Excel-Tabelle mit allen Berechnungsschritten ist als Quelle beigefügt [122].

Tabelle 3-15: Herleitung der Zielpopulation von Baricitinib

Bezugsjahr 2021	Altersgruppe (Jahre)		
	2 – 5	6 – 11	12 – 17
<b>WIG2-Forschungsdatenbank (N = 22.082)</b>			
Stichprobe ( $\geq 2$ bis $\leq 17$ Jahre alt, durchgehend versichert, gesicherte AtD-Diagnose)  (siehe Tabelle 3-10)	7.563	8.293	6.226
<b>Mit <math>\geq 1</math> Verordnung einer systemischen Therapie im Bezugsjahr (%)<sup>a</sup></b>	<b>7 (0,09)</b>	<b>22 (0,27)</b>	<b>42 (0,67)</b>
<b>Extrapolierte Prävalenz (Gesamtbevölkerung für Deutschland, 2 – 17 Jahre)<sup>b</sup></b>			
Patienten in Zielpopulation (95 %-Konfidenzintervall)	203 (81-418)	587 (368-888)	1.050 (757-1.419)
<i>Mit mittelschwerer Verlaufsform (Spanne)</i>	101 (41-209)	293 (184-444)	525 (378-710)
<i>Mit schwerer Verlaufsform (Spanne)</i>	101 (41-209)	293 (184-444)	525 (378-710)
<b>Extrapolierte Prävalenz (Patienten in GKV, 2 – 17 Jahre)<sup>b</sup></b>			
Patienten in Zielpopulation (95 %-Konfidenzintervall)	<b>181</b> <b>(73-372)</b>	<b>512</b> <b>(321-775)</b>	<b>924</b> <b>(666-1.250)</b>
<i>Mit mittelschwerer Verlaufsform (Spanne)</i>	90 (36-186)	256 (160-388)	462 (333-625)
<i>Mit schwerer Verlaufsform (Spanne)</i>	90 (36-186)	256 (160-388)	462 (333-625)
<b>1.617 GKV-Patienten in Zielpopulation (mittelschwere bis schwere AtD, 2 – 17 Jahre); Spanne: 1.060 bis 2.397 Patienten</b>			
AtD: atopische Dermatitis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung			
a: Prozentualer Anteil bezogen auf Anzahl der Personen im Alter von $\geq 2$ bis $\leq 17$ Jahren mit gesicherter AtD-Diagnose, die im jeweiligen Bezugsjahr durchgehend versichert waren (Stichprobe).			
b: Standardisiert nach Alter und Geschlecht.			

### Diskussion von Unsicherheiten in der Herleitung und Einordnung der Zielpopulation

Wie weiter oben beschrieben existieren derzeit nur eingeschränkte Informationen in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur zur Inzidenz bzw. Prävalenz der pädiatrischen AtD im Allgemeinen - die Herleitung der Zielpopulation von Baricitinib in Deutschland erfordert somit insb. vor dem Hintergrund der in Abschnitt 3.1.1 vorgenommenen Aufteilung in

Abhängigkeit des Alters der Patienten und des Schweregrads der Erkrankung die Berücksichtigung zusätzlicher Evidenz.

In vorangegangenen Nutzenbewertungen zur AtD bei Kindern und Jugendlichen wurde die Zielpopulation über 4 Anwendungsschemata bzw. Behandlungsmuster hergeleitet [124-126]. Die dort beinhalteten Unsicherheiten umfassten auch, dass die Beschränkung der Zielpopulation auf diejenigen Patienten für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt, nicht eindeutig abgebildet wurde. Zudem bedarf nur ein im Verhältnis zur Grundgesamtheit der Patienten mit mittelschwerer AtD kleiner Anteil eine kontinuierlichen Systemtherapie; dieser geringe Anteil würde sich aber nicht in den Behandlungsmustern sicher quantifizierbar wiederfinden. Zudem wird bei der starren Anwendung der Schemata nicht berücksichtigt, dass bei kleinen Kindern grundsätzlich die Anwendung von systemischen Therapien in der Tendenz deutlich vorsichtiger gehandhabt wird als bei adoleszenten Patienten. Dies erkennt man in der mit dem Alter steigenden Anzahl kontinuierlicher systemischer Therapien in der vorliegenden Krankenkasse-Analyse der Zielpopulation.

Um die Evidenzlücke im Hinblick auf das o. g. Anwendungsgebiet zu schließen und die konkretisierten Unsicherheiten zu adressieren, wurde für das vorliegende Dossier daher eine GKV-Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben. Es ist anzumerken, dass Abrechnungsdaten der Krankenkassen einen zeitlichen Verzug aufweisen; die vorliegenden Patientenzahlen für die Zielpopulation beziehen sich auf das Jahr 2021 und können aktuellere Veränderungen in der Versorgungssituation somit nicht vollumfänglich abbilden. Zusätzlich werden keine qualitativen Parameter in den Abrechnungsdaten der Krankenkassen gespeichert, die eine eindeutige Differenzierung der Schweregrade von Patienten und im konkreten Fall der AtD bei Kindern und Jugendlichen zulässt. Ambulante und stationäre Fälle mit nur einer Nebendiagnose einer AtD im jeweiligen Bezugsjahr wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. 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. Zudem ist anzumerken, dass Patienten mit OCS-Verordnung in der Analyse nicht berücksichtigt wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass in Einzelfällen diese Patienten ebenfalls eine kontinuierliche systemische Therapie benötigten. Auch die aktuelle Anwendung von kontinuierlichen systemischen Therapien wie beispielsweise Dupilumab und Upadacitinib konnte aufgrund der zu dem Zeitpunkt teilweise fehlenden Zulassungen bzw. des Beginns des Vermarktungszyklus in der bis 2021 reichenden Analyse nicht adäquat und quantifizierbar abgebildet werden.

Im Abschnitt 3.2.3 konnte gezeigt werden, dass sich die Prävalenz der AtD bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland auf Basis der publizierten Quellen in einer plausiblen Größenordnung und auf einem stabilen Niveau bewegte. Daher ist trotz der o. g. Limitationen bei der Übertragung der Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse von einer sehr geringen Verzerrung auszugehen.

Insgesamt stellen die ermittelten Patientenzahlen somit eher die Untergrenze für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Baricitinib dar – dabei werden im Rahmen der Herleitung jedoch konkrete Unsicherheiten im Sinne einer Überschätzung der Zielpopulation auf Basis

früherer Verfahren adressiert und die Versorgung der kontinuierlich systemisch versorgten Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren in Deutschland aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers adäquat abgebildet.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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	<b>Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren</b>		
	Mit <b>mittelschwerem AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	Nicht belegt.	<b>90</b> (Spanne: 36 – 186)
	Mit <b>schwerem AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	Nicht belegt.	<b>90</b> (Spanne: 36 – 186)
	<b>Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren</b>		
	Mit <b>mittelschwerem AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	Nicht belegt.	<b>256</b> (Spanne: 160 – 388)
	Mit <b>schwerem AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	Nicht belegt.	<b>256</b> (Spanne: 160 – 388)
	<b>Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren</b>		
	Mit <b>mittelschwerem bis schwerem AtD</b> , die für eine systemische Therapie infrage kommen	Nicht belegt.	<b>924</b> (Spanne: 666 – 1.250)

AtD: atopische Dermatitis, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Die Patienten müssen gemäß der Fachinformation von Baricitinib für eine systemische Therapie infrage kommen. Weitere Voraussetzung ist, dass Patienten einer kontinuierlichen Therapie bedürfen.



*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Da für keine der Patientengruppen Studien gegenüber der jeweils relevanten zVT vorliegen, gilt der Zusatznutzen von Baricitinib für alle Patientengruppen als nicht belegt.

### **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.*

Es wurden im Abschnitt 3.2 die jeweils zitierten Originalpublikationen bzw. darin angegebene Quellen herangezogen. Weitere Quellen wurden im Rahmen der Zulassungsunterlagen bei der EMA herangezogen oder ergaben sich aus einer orientierenden Handsuche. Die Angaben aus Abschnitt 3.2.3 zu Prävalenz und Inzidenz der AtD basieren auf einer von Lilly in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse.

### 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. Kern, C., Wan, J., LeWinn, K. Z., Ramirez, F. D., Lee, Y., McCulloch, C. E., Langan, S. M. & Abuabara, K. 2021. Association of Atopic Dermatitis and Mental Health Outcomes Across Childhood: A Longitudinal Cohort Study. *JAMA Dermatol*, 157, 1200-8.
4. Teichgraber, F., Jacob, L., Koyanagi, A., Shin, J. I., Seiringer, P. & Kostev, K. 2021. Association between skin disorders and depression in children and adolescents: A retrospective case-control study. *J Affect Disord*, 282, 939-44.
5. Weidinger, S. & Novak, N. 2016. Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*, 387, 1109-22.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
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. Powers, C. E., McShane, D. B., Gilligan, P. H., Burkhart, C. N. & Morrell, D. S. 2015. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *The Journal of dermatology*, 42, 1137-42.
11. 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.

12. Brunner, P. M., Israel, A., Zhang, N., Leonard, A., Wen, H. C., Huynh, T., Tran, G., Lyon, S., Rodriguez, G., Immaneni, S., Wagner, A., Zheng, X., Estrada, Y. D., Xu, H., Krueger, J. G., Paller, A. S. & Guttman-Yassky, E. 2018. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by T(H)2/T(H)17/T(H)22-centered inflammation and lipid alterations. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141, 2094-106.
13. Esaki, H., Brunner, P. M., Renert-Yuval, Y., Czarnowicki, T., Huynh, T., Tran, G., Lyon, S., Rodriguez, G., Immaneni, S., Johnson, D. B., Bauer, B., Fuentes-Duculan, J., Zheng, X., Peng, X., Estrada, Y. D., Xu, H., de Guzman Strong, C., Suarez-Farinas, M., Krueger, J. G., Paller, A. S. & Guttman-Yassky, E. 2016. Early-onset pediatric atopic dermatitis is T(H)2 but also T(H)17 polarized in skin. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 138, 1639-51.
14. Ramirez-Marin, H. A. & Silverberg, J. I. 2022. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 39, 345-53.
15. Alsabbagh, M. & Ismaeel, A. 2022. The role of cytokines in atopic dermatitis: a breakthrough in immunopathogenesis and treatment. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 31, 13-31.
16. Guttman-Yassky, E., Nograles, 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.
17. Suarez-Farinas, M., Tintle, S. J., Shemer, A., Chiricozzi, A., Nograles, 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.
18. Eichenfield, L. F., Stripling, S., Fung, S., Cha, A., O'Brien, A. & Schachner, L. A. 2022. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs*, 24, 293-305.
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. Brunner, P. M. 2019. Early immunologic changes during the onset of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 123, 152-7.
24. El Hachem, M., Di Mauro, G., Rotunno, R., Giancristoforo, S., De Ranieri, C., Carlevaris, C. M., Verga, M. C. & Dello Iacono, I. 2020. Pruritus in pediatric patients with atopic dermatitis: a multidisciplinary approach - summary document from an Italian expert group. *Ital J Pediatr*, 46, 11.
25. 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.
26. 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.
27. Ellinghaus, D., Baurecht, H., Esparza-Gordillo, J., Rodriguez, E., Matanovic, A., Marenholz, I., Hubner, N., Schaarschmidt, H., Novak, N., Michel, S., Mainz, 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Sun, L. D., Xiao, F. L., Li, Y., Zhou, W. M., Tang, H. Y., Tang, X. F., Zhang, H., Schaarschmidt, H., Zuo, X. B., Foelster-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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Folster-Holst, R. 2017. [Neurodermatitis : Atopy of the skin]. *Ophthalmologe*, 114, 498-503.
38. Kobusiewicz, A. K., Tarkowski, B., Kaszuba, A., Lesiak, A., Narbutt, J. & Zalewska-Janowska, A. 2023. The relationship between atopic dermatitis and atopic itch in children and the psychosocial functioning of their mothers: A cross-sectional study. *Front Med (Lausanne)*, 10, 1066495.
39. Weisshaar, E., Diepgen, T. L., Bruckner, T., Fartasch, M., Kupfer, J., Lob-Corzilius, T., Ring, J., Scheewe, S., Scheidt, R., Schmid-Ott, G., Schnopp, C., Staab, D., Szcepanski, R., Werfel, T., Wittenmeier, M., Wahn, U. & Gieler, U. 2008. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta dermato-venereologica*, 88, 234-9.
40. Scheerer, C. & Eyerich, K. 2018. Pathogenesis of atopic dermatitis. [German]. *Hautarzt*, 69, 191-6.
41. Lobefaro, F., Gualdi, G., Di Nuzzo, S. & Amerio, P. 2022. Atopic Dermatitis: Clinical Aspects and Unmet Needs. *Biomedicines*, 10.
42. Thyssen, J. P., Halling-Sonderby, A. S., Wu, J. J. & Egeberg, A. 2020. Pain severity and use of analgesic medication in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *The British journal of dermatology*.

43. 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.
44. Cheng, B. T., Paller, A. S., Griffith, J. W., Silverberg, J. I. & Fishbein, A. B. 2022. Burden and characteristics of skin pain among children with atopic dermatitis. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 10, 1104-6 e1.
45. Cheng, B. T. & Silverberg, J. I. 2021. Association of pediatric atopic dermatitis and psoriasis with school absenteeism and parental work absenteeism: A cross-sectional United States population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85, 885-92.
46. Spergel, J. M. & Paller, A. S. 2003. Atopic dermatitis and the atopic march. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 112, S118-27.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Maspero, J., De Paula Motta Rubini, N., Zhang, J., Sanclemente, G., Amador, J. R., El Sayed, M. H., Chan Wai Ming, A., Dodiuk-Gad, R. P., Hamadah, I., Thevarajah, S., Rincon-Perez, C., Fedenko, E., Yew, Y. W., Tang, M. B. Y., Chu, C. Y., Kulthanan, K., Kucuk, O. S., Al-Hammadi, A., Brignoli, L., Tsankova, A., El-Samad, S., Neves, J. E. & Eckert, L. 2023. Epidemiology of adult patients with atopic dermatitis in AWARE 1: A second international survey. *World Allergy Organ J*, 16, 100724.
52. Nutten, S. 2015. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*, 66 Suppl 1, 8-16.
53. Ahrens, F., Frey, G., Huttegger, I., Mischo, B., Spindler, T. & Szczepanski, R. 2009. ULLAs Praxis – Die Umsetzung der Leitlinie Atopische Dermatitis in die Praxis.
54. 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.

55. Hanifin, J. M. & Rajka, G. 1980. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener*, Suppl. 92, 44-7.
56. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2023. *Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]* [Online]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07\\_1\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07_1_01.pdf) [Zugriff am 26.07.2023].
57. 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.
58. 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.
59. Werfel, T., Wollenberg, A., Punnea, T. & Heratizadeh, A. 2018. New aspects in systemic treatment of atopic dermatitis. [German]. *Hautarzt*, 69, 217-24.
60. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2023. *Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Jugendlichen* [Online]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027check-jugend\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027check-jugend_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf) [Zugriff am 26.07.2023].
61. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2023. *Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Kindern* [Online]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027check-kinder\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027check-kinder_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf) [Zugriff am 26.07.2023].
62. 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.
63. 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.
64. Siafaka, V., Zioga, A., Evrenoglou, T., Mavridis, D. & Tsabouri, S. 2020. Illness perceptions and quality of life in families with child with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 48, 603-11.



65. Manzoni, A. P., Pereira, R. L., Townsend, R. Z., Weber, M. B., Nagatomi, A. R. & Cestari, T. F. 2012. Assessment of the quality of life of pediatric patients with the major chronic childhood skin diseases. *Anais brasileiros de dermatologia*, 87, 361-8.
66. Ramirez, F. D., Chen, S., Langan, S. M., Prather, A. A., McCulloch, C. E., Kidd, S. A., Cabana, M. D., Chren, M. M. & Abuabara, K. 2019. Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. *JAMA Pediatr*, 173, e190025.
67. Chernyshov, P. V., Jirakova, A., Ho, R. C., Moed, H., Caldeira, A. P., Alvarenga, T. M., Park, C. W. & Hercogova, J. 2013. An international multicenter study on quality of life and family quality of life in children with atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 79, 52-8.
68. Beattie, P. E. & Lewis-Jones, M. S. 2006. An audit of the impact of a consultation with a paediatric dermatology team on quality of life in infants with atopic eczema and their families: further validation of the Infants' Dermatitis Quality of Life Index and Dermatitis Family Impact score. *The British journal of dermatology*, 155, 1249-55.
69. Ben-Gashir, M. A., Seed, P. T. & Hay, R. J. 2004. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 150, 284-90.
70. Blome, C., Radtke, M. A., Eissing, L. & Augustin, M. 2016. Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. *Am J Clin Dermatol*, 17, 163-9.
71. Chang, Y. S. & Chiang, B. L. 2018. Sleep disorders and atopic dermatitis: A 2-way street? *The Journal of allergy and clinical immunology*, 142, 1033-40.
72. Fishbein, A. B., Cheng, B. T., Tilley, C. C., Begolka, W. S., Carle, A. C., Forrest, C. B., Zee, P. C., Paller, A. S. & Griffith, J. W. 2021. Sleep Disturbance in School-Aged Children with Atopic Dermatitis: Prevalence and Severity in a Cross-Sectional Sample. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9, 3120-9 e3.
73. Wolz, M. M. & Burge, S. 2014. The Itch-Scratch Cycle: Quality of Life Assessment and Management of Atopic Eczema in Children.
74. Chernyshov, P. V. 2016. Stigmatization and self-perception in children with atopic dermatitis. *Clin Cosmet Invest Dermatol*, 9, 159-66.
75. Drucker, A. M., Wang, A. R., Li, W. Q., Sevetson, E., Block, J. K. & Qureshi, A. A. 2017. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *The Journal of investigative dermatology*, 137, 26-30.
76. Kelly, K. A., Balogh, E. A., Kaplan, S. G. & Feldman, S. R. 2021. Skin Disease in Children: Effects on Quality of Life, Stigmatization, Bullying, and Suicide Risk in Pediatric Acne, Atopic Dermatitis, and Psoriasis Patients. *Children (Basel)*, 8.

77. Magin, P., Adams, J., Heading, G., Pond, D. & Smith, W. 2008. Experiences of appearance-related teasing and bullying in skin diseases and their psychological sequelae: results of a qualitative study. *Scand J Caring Sci*, 22, 430-6.
78. Ronnstad, A. T. M., Halling-Overgaard, A. S., Hamann, C. R., Skov, L., Egeberg, A. & Thyssen, J. P. 2018. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79, 448-56 e30.
79. Yaghmaie, P., Koudelka, C. W. & Simpson, E. L. 2013. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 131, 428-33.
80. Schmitt, J., Apfelbacher, C., Chen, C. M., Romanos, M., Sausenthaler, S., Koletzko, S., Bauer, C. P., Hoffmann, U., Kramer, U., Berdel, D., von Berg, A., Wichmann, H. E., Heinrich, J. & German Infant Nutrition Intervention plus Study, G. 2010. Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: results from a prospective birth cohort study (German Infant Nutrition Intervention plus). *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125, 404-10.
81. Basra, M. K. & Shahrukh, M. 2009. Burden of skin diseases. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 9, 271-83.
82. Lifschitz, C. 2015. The Impact of Atopic Dermatitis on Quality of Life.
83. Vittrup, I., Andersen, Y. M. F., Skov, L., Wu, J. J., Agner, T., Thomsen, S. F., Egeberg, A. & Thyssen, J. P. 2023. The association between atopic dermatitis, cognitive function and school performance in children and young adults. *The British journal of dermatology*, 188, 341-9.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis).
85. Ratchataswan, T., Banzon, T. M., Thyssen, J. P., Weidinger, S., Guttman-Yassky, E. & Phipatanakul, W. 2021. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9, 1053-65.
86. Wollenberg, A., Kinberger, M., Arents, B., Aszodi, N., Avila Valle, G., Barbarot, S., Bieber, T., Brough, H. A., Calzavara Pinton, P., Christen-Zach, S., Deleuran, M., Dittmann, M., Dressler, C., Fink-Wagner, A. H., Fosse, N., Gaspar, K., Gerbens, L., Gieler, U., Girolomoni, G., Gregoriou, S., Mortz, C. G., Nast, A., Nygaard, U., Redding, M., Rehbinder, E. M., Ring, J., Rossi, M., Serra-Baldrich, E., Simon, D., Szalai, Z. Z., Szepietowski, J. C., Torrelo, A., Werfel, T. & Flohr, C. 2022. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 36, 1409-31.

87. Kurzen, H., von Kiedrowski, R., Quist, S., Sebastian, M. & Termeer, C. 2020. Atopische Dermatitis – Ein praxisnaher Behandlungspfad.
88. Dr. FALK PHARMA GmbH 2021. Fachinformation - Azafalk® 50 mg/75 mg/100 mg Filmtabletten (Stand: Juni 2021).
89. Roche Pharma AG 2023. Fachinformation - CellCept® 250 mg Hartkapseln (Stand: März 2023).
90. Novartis Pharma GmbH 2023. Fachinformation - Myfortic® 180 mg/ - 360 mg Tabletten (Stand: Januar 2023).
91. Pfizer Pharma GmbH 2023. Fachinformation - Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten (Stand: März 2023).
92. Hajar, T., Gontijo, J. R. V. & Hanifin, J. M. 2018. New and developing therapies for atopic dermatitis. *Anais brasileiros de dermatologia*, 93, 104-7.
93. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2019. Modul 4 C - Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
94. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2023. Fachinformation - Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: April 2023).
95. 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., Dompmartin, 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.
96. 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.
97. Eicher, L., Knop, M., Aszodi, N., Senner, S., French, L. E. & Wollenberg, A. 2019. A systematic review of factors influencing treatment adherence in chronic inflammatory skin disease - strategies for optimizing treatment outcome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 33, 2253-63.
98. Feldman, S. R., Cox, L. S., Strowd, L. C., Gerber, R. A., Faulkner, S., Sierka, D., Smith, T. W., Cappelleri, J. C. & Levenberg, M. E. 2019. The Challenge of Managing Atopic Dermatitis in the United States. *Am Health Drug Benefits*, 12, 83-93.

99. Ervin, C., Crawford, R., Evans, E., Feldman, S. R., Zeichner, J., Zielinski, M. A., Cappelleri, J. C., DiBonaventura, M., Takiya, L. & Myers, D. E. 2022. Patient and caregiver preferences on treatment attributes for atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*, 33, 2225-33.
100. Birnie, K. A., Chambers, C. T., Uman, L. S. & Parker, J. A. 2018. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents (Review).
101. Orenius, T., LicPsych, Saila, H., Mikola, K. & Ristolainen, L. 2018. Fear of Injections and Needle Phobia Among Children and Adolescents: An Overview of Psychological, Behavioral, and Contextual Factors. *SAGE Open Nurs*, 4, 2377960818759442.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis,  $\geq 12$  Jahre).
103. Europäische Kommission (EC) 2022. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 14.10.2022 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2021)4558(final) for “Adtralza - tralokinumab”, a medicinal product for human use.
104. LEO Pharma A/S 2023. Fachinformation - Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: September 2023).
105. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tralokinumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 12 bis 17 Jahre).
106. Lilly Deutschland GmbH 2022. A Phase 3, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Outpatient Study Evaluating the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Baricitinib in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis.
107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) .
108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre).

109. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tralokinumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 12 bis 17 Jahre)
110. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Upadacitinib (atopische Dermatitis) IQWiG-Berichte – Nr. 1245 – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022\_B-238; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren.
112. Hagenström, K., Sauer, K., Mohr, N., Dettmann, M., Glaeske, G., Petersen, J., Garbe, C., Steimle, T. & Augustin, M. 2021. Prevalence and Medications of Atopic Dermatitis in Germany: Claims Data Analysis. *Clinical epidemiology*, 13, 593-602.
113. Silverberg, J. I., Barbarot, S., Gadkari, A., Simpson, E. L., Weidinger, S., Mina-Osorio, P., Rossi, A. B., Brignoli, L., Saba, G., Guillemin, I., Fenton, M. C., Auziere, S. & Eckert, L. 2021. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 126, 417-28.e2.
114. Schmitz, R., Thamm, M., Ellert, U., Kalcklösch, M. & Schlaud, M. 2014. [Prevalence of common allergies in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 57, 771-8.
115. Thamm, R., Poethko-Müller, C., Hüther, A. & Thamm, M. 2018. Allergic diseases in children and adolescents in Germany. Results of the cross-sectional KiGGS Wave 2 study and trends. *Journal of health monitoring*, 3, 3-16.
116. Augustin, M., Radtke, M. A., Glaeske, G., Reich, K., Christophers, E., Schaefer, I. & Jacobi, A. 2015. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 231, 35-40.
117. Lilly Deutschland GmbH 2023. Protocol 2022-12065 Epidemiology of atopic dermatitis (AD) in children from 2 up to 17 years in Germany who received systemic therapy (moderate to severe AD) – database analysis of German health insurance fund claims Version 2.0.
118. Ständer, S., Ketz, M., Kossack, N., Akumo, D., Pignot, M., Gabriel, S. & Chavda, R. 2020. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. *Acta dermato-venereologica*, 100, adv00309.
119. Bundesamt für Soziale Sicherung 2023. Datenzusammenstellungen und Auswertungen - Risikogruppenanteile.

<https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>, updated on 2/20/2023, checked on 2/20/2023.

120. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023. GENESIS Online Datenbank, Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (EVAS-Nr. 12411). <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Tabellen&levelid=1690460017611&acceptscookies=false>, updated on 2/20/2023, checked on 2/20/2023.
121. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung - BEV-VARIANTE-01 Geburten und LE moderat, WS niedrig (G2L2W1).
122. Lilly Deutschland GmbH 2023. Excel zur Herleitung der Patientenzahlen Modul 3A.
123. Paller, A. S., Ladizinski, B., Mendes-Bastos, P., Siegfried, E., Soong, W., Prajapati, V. H., Lio, P., Thyssen, J. P., Simpson, E. L., Platt, A. M., Raymundo, E. M., Liu, J., Calimlim, B. M., Huang, X., Gu, Y., Hu, X., Yang, Y., Su, J. C., Zheng, M., Yamamoto-Hanada, K., Teixeira, H. D. & Irvine, A. D. 2023. Efficacy and Safety of Upadacitinib Treatment in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*, 159, 526-35.
124. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2019. Dupilumab (Dupixent®) Modul 3 C. Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
125. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2020. Dupilumab (Dupixent®) Modul 3 E. Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
126. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2023. Dupilumab (Dupixent®) Modul 3 I. Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

### 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 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). 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 3-17: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Baricitinib	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	1 x täglich, oral	365	1
	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>			
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>			
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>			
	Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD <sup>a</sup>			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Topische Therapien</i>				
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortison-17-butytrat	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	1 x täglich für 1 Woche, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>			
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolon-aceponat	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	1 x täglich für 3 Wochen, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	



Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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)
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>			
Tacrolimus	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Schubtherapie: 2 x täglich für 3 Wochen, gefolgt von 1 x täglich für 3 Wochen, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich	
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Erhaltungstherapie: 2 x wöchentlich, topisch		
<i>Systemische Therapien</i>				
Dupilumab	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>	Nach einmaliger Initialdosis: 28-Tage-Zyklus (1 x alle 4 Wochen), s.c.	13	1
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>	<i>15 bis &lt; 60 kg KG:</i> Initialdosen an Tag 1 und Tag 15, gefolgt von 28-Tage-Zyklus (1 x alle 4 Wochen), s.c.  <i>Ab 60 kg KG:</i> Nach einmaliger Initialdosis: 14-Tage-Zyklus (1 x alle 2 Wochen), s.c.	26,1	1
	Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD <sup>a</sup>	Nach einmaliger Initialdosis: 14-Tage-Zyklus (1 x alle 2 Wochen), s.c.	26,1	1
<p>AtD: atopische Dermatitis; KG: Körpergewicht; s.c.: subkutan; TCS: topische Kortikosteroide.</p> <p>a: Die Patienten müssen gemäß der Fachinformation von Baricitinib für eine systemische Therapie infrage kommen [1]. Weitere Voraussetzung ist, dass Patienten einer kontinuierlichen Therapie bedürfen.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl</i></p>				

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)
<i>für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Baricitinib wird einmal täglich oral eingenommen [1].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Topische Kortikosteroide***

Im G-BA Beschluss zur Indikationserweiterung von Dupilumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren vom 01. Juli 2021 wurden für die topischen Kortikosteroide der Klasse II bzw. III beispielhaft Hydrocortison-17-butytrat bzw. Methylprednisolonaceponat dargestellt. Insgesamt wird die Behandlung mit topischen Kortikosteroiden im Rahmen des G-BA Beschlusses als „patientenindividuell“ bezeichnet, weitere Angaben zu Behandlungsdauern und -kosten entfallen daher [2]. Hydrocortison-17-butytrat wird üblicherweise einmal täglich aufgetragen. Die Behandlungsdauer bei Kindern sollte eine Woche nicht übersteigen [3]. Methylprednisolonaceponat wird einmal täglich aufgetragen und die Anwendungsdauer sollte bei Kindern nicht mehr als drei Wochen betragen [4-6].

#### ***Tacrolimus***

Tacrolimus kann sowohl für die Behandlung von Ekzemschüben als auch für die Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Im Rahmen der Schubtherapie werden Kinder während der ersten drei Wochen zweimal täglich behandelt. Danach sollte die Anwendung einmal täglich erfolgen, bis die betroffenen Hautbereiche abgeheilt sind. Eine Erhaltungstherapie ist dann angezeigt, wenn die Patienten auf eine bis zu 6-wöchige Therapie mit Tacrolimus angesprochen haben [7; 8]. Die Behandlung mit Tacrolimus wird im bereits im vorherigen Absatz zu topischen Kortikosteroiden beschriebenen G-BA Beschluss zu Dupilumab vom 01. Juli 2021 ebenfalls als „patientenindividuell“ bezeichnet, weitere Angaben zu Behandlungsdauern und -kosten entfallen daher [2].

#### ***Dupilumab***

Die Häufigkeit der Anwendung von Dupilumab hängt vom Alter der Patienten und zum Teil auch von deren Körpergewicht ab. Kinder im Alter bis einschließlich fünf Jahre erhalten nach einer einmaligen Initialdosis Dupilumab in 28-Tage-Zyklen, d.h. einmal alle vier Wochen. Bei Kindern von sechs bis 11 Jahren erfolgt die Behandlung in Abhängigkeit vom Körpergewicht: Patienten mit einem Körpergewicht von 15 bis < 60 kg erhalten Initialdosen an Tag 1 und Tag 15, gefolgt von 28-Tage-Zyklen (d.h. einmal alle vier Wochen). Patienten ab einem

Körpergewicht von 60 kg erhalten nach einer einmaligen Initialdosis Dupilumab in 14-Tage-Zyklen, d.h. einmal alle zwei Wochen. Jugendliche von 12 bis 17 Jahren werden analog zu den letztgenannten Patienten behandelt [9; 10].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Baricitinib	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	1 x täglich, oral	365
	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>		
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>		
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>		
	Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD <sup>a</sup>		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<i>Topische Therapien</i>			
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortison-17- butyrat	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	1 x täglich für 1 Woche, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich
	Kinder von 6 bis einschließlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>		
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolon- aceponat	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	1 x täglich für 3 Wochen, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>		
Tacrolimus	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Schubtherapie: 2 x täglich für 3 Wochen, gefolgt von 1 x täglich für 3 Wochen, topisch	Patientenindividuell unterschiedlich
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Erhaltungstherapie: 2 x wöchentlich, topisch	
<i>Systemische Therapien</i>			
Dupilumab	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>	Nach einmaliger Initialdosis: 28-Tage- Zyklus (1 x alle 4 Wochen), s.c.	13
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>	<i>15 bis &lt; 60 kg KG:</i> Initialdosen an Tag 1 und Tag 15, gefolgt von 28-Tage-Zyklus (1 x alle 4 Wochen), s.c.	<i>15 bis &lt; 60 kg KG:</i> 13
		<i>Ab 60 kg KG:</i> Nach einmaliger Initialdosis: 14-Tage- Zyklus (1 x alle 2 Wochen), s.c.	<i>Ab 60 kg KG:</i> 26,1
Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD <sup>a</sup>	Nach einmaliger Initialdosis: 14-Tage- Zyklus (1 x alle 2 Wochen), s.c.	26,1	
<p>AtD: atopische Dermatitis; KG: Körpergewicht; s.c.: subkutan; TCS: topische Kortikosteroide.</p> <p>a: Die Patienten müssen gemäß der Fachinformation von Baricitinib für eine systemische Therapie infrage kommen [1]. Weitere Voraussetzung ist, dass Patienten einer kontinuierlichen Therapie bedürfen.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl</i></p>			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Baricitinib	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	365	≤ 30 kg KG: 2 mg (1 Tablette)	≤ 30 kg KG: 730 mg (365 Tabletten)  Ab 30 kg KG: 1.460 mg (365 Tablette)
	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>		Ab 30 kg KG: 4 mg (1 Tablette)	
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>			
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>			

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)
	Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit mittel-schwerer bis schwerer AtD <sup>a</sup>			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Topische Therapien</i>				
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortison-17-butytrat	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolon-aceponat	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
Tacrolimus	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
<i>Systemische Therapien</i>				
Dupilumab	Kinder von 2 bis einschließlich	13	< 15 kg KG: 200 mg	< 15 kg KG: 2.600 mg (13 Injektionen à

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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)
	5 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>		(1 Fertigspritze)  ≥ 15 kg KG: 300 mg (1 Fertigspritze)	200 mg  ≥ 15 kg KG: 3.900 mg (13 Injektionen à 300 mg)
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>	< 60 kg KG		
13		300 mg (1 Fertigspritze)	3.900 mg (13 Injektionen à 300 mg)	
≥ 60 kg KG				
26,1		300 mg (1 Fertigspritze)	7.830 mg (26,1 Injektionen à 300 mg)	
	Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD <sup>a</sup>	< 60 kg KG		
26,1		Initialdosis: 400 mg (2 Fertigspritzen à 200 mg)  Folgedosen: 200 mg (1 Fertigspritze)	5.220 mg (26,1 Injektionen à 200 mg)	
≥ 60 kg KG				
26,1		Initialdosis: 600 mg (2 Fertigspritzen à 300 mg)  Folgedosen: 300 mg (1 Fertigspritze)	7.830 mg (26,1 Injektionen à 300 mg)	
AtD: atopische Dermatitis; KG: Körpergewicht; TCS: topische Kortikosteroide. a: Die Patienten müssen gemäß der Fachinformation von Baricitinib für eine systemische Therapie infrage kommen [1]. Weitere Voraussetzung ist, dass Patienten einer kontinuierlichen Therapie bedürfen.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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 auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt [11].

Der Jahresverbrauch der in Tabelle 3-19 genannten Arzneimittel wurde – sofern zutreffend – mittels der Dosierungsangaben und der Behandlungstage pro Jahr anhand der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels berechnet.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die empfohlene Dosis von Baricitinib beträgt 2 mg einmal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht  $\leq 30$  kg und 4 mg einmal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht von  $> 30$  kg [1]. Basierend auf einer kontinuierlichen einmal täglichen Anwendung ergibt sich hier ein Jahresverbrauch von 730 mg bzw. 1.460 mg pro Patient.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Topische Kortikosteroide und Tacrolimus***

Da sich der Verbrauch der topischen Wirkstoffe nach der Ausprägung und Lokalisation der Symptome richtet, finden sich zu Hydrocortison-17-butytrat, Methylprednisolonaceponat und Tacrolimus keine Angaben bzgl. der Höhe des Verbrauchs pro Gabe in den jeweiligen Fachinformationen [3-8]. Folglich wird die Dosierung pro Gabe und der Jahresverbrauch dieser Wirkstoffe als patientenindividuell unterschiedlich gekennzeichnet.

#### ***Dupilumab***

Die Dosierung pro Gabe und der Jahresverbrauch von Dupilumab hängt vom Alter der Patienten und zum Teil auch von deren Körpergewicht ab. Nachfolgend werden die Angaben für die einzelnen Altersgruppen basierend auf der Fachinformation dargestellt [9; 10].

#### ***Kinder bis einschließlich fünf Jahre***

Kinder mit einem Körpergewicht von  $< 15$  kg erhalten initial eine Dosis von 200 mg, danach werden 200 mg alle vier Wochen verabreicht. Es ergibt sich hier ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 2.600 mg (13 Injektionen à 200 mg Dupilumab/Jahr).

Für Kinder mit einem Körpergewicht von  $\geq 15$  kg beträgt die initiale Dosis 300 mg, danach werden 300 mg alle vier Wochen verabreicht. Es ergibt sich hier ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 3.900 mg (13 Injektionen à 300 mg Dupilumab/Jahr).

#### ***Kinder von sechs bis 11 Jahren***

Eine Initialdosis von 300 mg wird bei Kindern mit einem Körpergewicht  $< 60$  kg an Tag 1 und Tag 15 verabreicht. Danach erfolgt die weitere Therapie in einer Dosierung von 300 mg



Dupilumab alle vier Wochen. Es ergibt sich hier ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 3.900 mg (13 Injektionen à 300 mg Dupilumab/Jahr).

Bei Kindern mit einem Körpergewicht von  $\geq 60$  kg wird die Initialdosis nicht aufgeteilt, sie beträgt 600 mg Dupilumab. Die Therapie wird anschließend mit 300 mg Dupilumab alle zwei Wochen fortgesetzt. Es ergibt sich hier ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 7.830 mg (26,1 Injektionen à 300 mg Dupilumab/Jahr).

#### *Jugendliche von 12 bis 17 Jahren*

Jugendliche mit einem Körpergewicht von  $< 60$  kg erhalten initial eine Dosis von 400 mg, danach werden 200 mg alle zwei Wochen verabreicht. Es ergibt sich hier ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 5.220 mg (26,1 Injektionen à 200 mg Dupilumab/Jahr).

Für Jugendliche mit einem Körpergewicht von  $\geq 60$  kg beträgt die initiale Dosis 600 mg, danach werden 300 mg alle zwei Wochen verabreicht. Es ergibt sich hier ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 7.830 mg (26,1 Injektionen à 300 mg Dupilumab/Jahr).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Baricitinib	Olumiant®  PZN: 12652908	3.651,49 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
	98 Filmtabletten à 2 mg 4.043,74 €  PZN: 12652943 98 Filmtabletten à 4 mg 4.043,74 €	[2,00 € <sup>a</sup> ; 390,25 € <sup>b</sup> ]  3.651,49 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 390,25 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<i>Topische Therapien</i>		
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortison-17- butyrat	ALFASON CreLo Emulsion 0,1% Emulsion  PZN: 4613509 100 g Emulsion 26,98 € <sup>c</sup>	24,22 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,76 € <sup>d</sup> ]
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolon- aceponat	ADVANTAN® 0,1% Creme  PZN: 3113905 100 g Creme 26,98 € <sup>c</sup>	24,98 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Tacrolimus	Protopic® 0,03% Salbe  PZN: 1992736 60 g Salbe 61,54 €  Protopic® 0,1% Salbe  PZN: 1992788 60 g Salbe 59,03 €	52,16 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 7,38 € <sup>d</sup> ]  47,59 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 3,54 € <sup>c</sup> ; 5,90 € <sup>d</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<i>Systemische Therapien</i>		
Dupilumab	DUPIXENT®  PZN: 14350123 6 Fertigspritzen à 200 mg 4.337,25 €  PZN: 12727291 6 Fertigspritzen à 300 mg 4.337,25 €	3.916,26 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 418,99 € <sup>b</sup> ]  3.916,26 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 418,99 € <sup>b</sup> ]
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; TCS: topische Kortikosteroide. a: Apothekenabschlag gemäß § 130 Abs. 1 SGB V. b: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V. c: Festbetrag. d: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V. e: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für alle Berechnungen wird jeweils die wirtschaftlichste Packung von Baricitinib bzw. der jeweiligen zVT zugrunde gelegt. Die wirtschaftlichste Packung entspricht hierbei der Ebene des geringsten Preises pro Milligramm Wirkstoff. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) bzw. der Festbetrag gemäß Lauer-Taxe wurde als Basis hierfür verwendet (Stand: 01. Juni 2023). Für alle Arzneimittel werden die Kosten ohne Verwurf basierend auf dem durchschnittlichen Jahresverbrauch berücksichtigt [1; 3-10]. Der AVP hat sich aufgrund des Großhandelsaufschläge zum 01.09.2023 geändert. Dies ist hier nicht abgebildet, da der Preisstand vom 01. Juni 2023 die Grundlage bildet.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie zu Preisen und Rabatten des zu bewertenden Arzneimittels und der jeweiligen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Juni 2023) entnommen [12]. Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € sowie den Herstellerabschlag nach § 130a Abs.1 SGB V (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel), den Rabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V (Rabatt durch Preismoratorium) und den Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel), sofern diese Rabatte bei den dargestellten Arzneimitteln anfallen.

### 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 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). 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 3-21: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Baricitinib	Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis	1 x vor Therapie	1
	Kinder von 2 bis 5 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>			
	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>			

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
	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>	complex (außer BCG) (EBM 32670)		
	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD <sup>a</sup>	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antigen (EBM 32781)	1 x vor Therapie	1
		HBs-Antikörper (EBM 32617)	1 x vor Therapie	1
		HBc-Antikörper (EBM 32614)	1 x vor Therapie	1
		HBV-DNA (EBM 32823)	1 x vor Therapie	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Topische Therapien</i>				
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortison-17- butyrat	Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Keine.	Keine.	Keine.
	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>			
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolon- aceponat	Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Keine.	Keine.	Keine.
	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>			
Tacrolimus	Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Keine.	Keine.	Keine.
	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>			

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
<i>Systemische Therapien</i>				
Dupilumab	Kinder von 2 bis 5 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>	Keine.	Keine.	Keine.
	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>			
	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD <sup>a</sup>			
AtD: atopische Dermatitis; BCG: Bacille-Calmette-Guérin; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV-DNA: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; TCS: topische Kortikosteroide. a: Die Patienten müssen gemäß der Fachinformation von Baricitinib für eine systemische Therapie infrage kommen [1]. Weitere Voraussetzung ist, dass Patienten einer kontinuierlichen Therapie bedürfen.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

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 Bacille-Calmette-Guérin (BCG)]) und für eine Thoraxröntgenaufnahme an. Zur Abklärung einer Virushepatitis listet der G-BA die Kosten für die Untersuchung von Hepatitis-B-Surface (HBs)-Antigen, HBs-Antikörpern, Hepatitis-B-Core (HBc)-Antikörpern und von Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure (HBV-DNA) auf [13]. Die einzelnen Leistungen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Baricitinib fallen nur einmal zu Behandlungsbeginn an [1].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Gemäß der jeweiligen Fachinformationen fallen für die zVT keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [3-10].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,90 €
HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,50 €
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) (EBM 32670)	58,00 €
HBs-Antigen (EBM 32781)	5,50 €
HBV-DNA (EBM 32823)	89,50 €
Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	16,78 €
BCG: Bacille-Calmette-Guérin; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV-DNA: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Angaben der jeweiligen Fachinformationen entnommen und auf die vom G-BA in der Vergangenheit berücksichtigten, reduziert. [1; 3-10]. Die Kostenangaben ergeben sich aus dem EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 2. Quartal 2023) [14].

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (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 3-23: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Baricitinib	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	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) (EBM 32670)	58,00 € (nur Jahr 1)
	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>		
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Röntgen Thoraxaufnahme (EBM 34241)	16,78 € (nur Jahr 1)
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>	HBs-Antigen (EBM 32781)	5,50 € (nur Jahr 1)
	Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD <sup>a</sup>	HBs-Antikörper (EBM 32617) HBc-Antikörper (EBM 32614) HBV-DNA (EBM 32823)	5,50 € (nur Jahr 1) 5,90 € (nur Jahr 1) 89,50 € (nur Jahr 1)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<i>Topische Therapien</i>			
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortison-17-butyrat	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Keine.	Keine.
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>		



Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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.: Methylprednisolon- aceponat	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Keine.	Keine.
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>		
Tacrolimus	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Keine.	Keine.
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>		
<i>Systemische Therapien</i>			
Dupilumab	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>	Keine.	Keine.
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>		
	Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD <sup>a</sup>		
<p>AtD: atopische Dermatitis; BCG: Bacille-Calmette-Guérin; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Hbc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HBV-DNA: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; TCS: topische Kortikosteroide.</p> <p>a: Die Patienten müssen gemäß der Fachinformation von Baricitinib für eine systemische Therapie infrage kommen [1]. Weitere Voraussetzung ist, dass Patienten einer kontinuierlichen Therapie bedürfen.</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-24: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Baricitinib	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	13.599,94 €	Jahr 1: 181,18 €	Keine.	Jahr 1: 13.781,12 €
	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>		Folgejahre: Keine.		Folgejahre: 13.599,94 €
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>				
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>				
	Jugendliche von 12 bis				

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
	einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD <sup>a</sup>				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Topische Therapien</i>					
TCS Klasse II Bsp.: Hydrocortison-17-butytrat	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich	Keine.	Keine.	Patientenindividuell unterschiedlich
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>				
TCS Klasse III Bsp.: Methylprednisolonaceponat	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich	Keine.	Keine.	Patientenindividuell unterschiedlich
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>				
Tacrolimus	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich	Keine.	Keine.	Patientenindividuell unterschiedlich
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit mittelschwerer AtD <sup>a</sup>				
<i>Systemische Therapien</i>					

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
Dupilumab	Kinder von 2 bis einschließlich 5 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>	< 15 kg KG: 5.656,82 €  ≥ 15 kg KG: 8.485,23 €	Keine.	Keine.	< 15 kg KG: 5.656,82 €  ≥ 15 kg KG: 8.485,23 €
	Kinder von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit schwerer AtD <sup>a</sup>	< 60 kg KG: 8.485,23 €  ≥ 60 kg KG: 17.035,73 €	Keine.	Keine.	< 60 kg KG: 8.485,23 €  ≥ 60 kg KG: 17.035,73 €
	Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AtD <sup>a</sup>	< 60 kg KG: 11.357,15 €  ≥ 60 kg KG: 17.035,73 €	Keine.	Keine.	< 60 kg KG: 11.357,15 €  ≥ 60 kg KG: 17.035,73 €
AtD: atopische Dermatitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KG: Körpergewicht; TCS: topische Kortikosteroide. a: Die Patienten müssen gemäß der Fachinformation von Baricitinib für eine systemische Therapie infrage kommen [1].					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Kontraindikationen außer einer möglichen Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den Hilfsstoffen sind bei Baricitinib derzeit nicht bekannt. Daher ist Baricitinib prinzipiell für

alle Patienten im Anwendungsgebiet geeignet. Etwaige Einschränkungen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Aufgrund der aktuellen medizinischen Weiterentwicklung im Bereich der atopischen Dermatitis und der derzeit teils unklaren Relevanz anderer, ebenfalls erst kürzlich zugelassener systemischer Therapieoptionen in der klinischen Praxis sind Versorgungsanteile für Baricitinib allerdings nicht realistisch zu schätzen.

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

Da die Jahrestherapiekosten nur auf Ebene des individuellen Patienten angegeben werden, sind hier keine Änderungen zu erwarten.

### **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. Der Jahresverbrauch wurde ebenfalls auf Basis der Angaben der Fachinformationen berechnet.

Die Berechnung der Kosten für die einzelnen Wirkstoffe beruhen auf dem jeweiligen AVP, der der Lauer-Taxe entnommen wurde, und den Rabatten gemäß der §§ 130, 130a Abs. 1, 130a Abs. 3a und 130a Abs. 3b SGB V. Die Angaben zur Packungsgröße entstammen ebenso der Lauer-Taxe.

Für die Angaben der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden ebenfalls die jeweiligen Fachinformationen 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 2023. Fachinformation - Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre).
3. Almirall Hermal GmbH 2018. Fachinformation - Laticort® Creme 0,1 %, Laticort® Salbe 0,1 % (Stand: März 2018).
4. LEO Pharma A/S 2019. Fachinformation - Advantan® 0,1 % Creme (Stand: Juli 2019).
5. LEO Pharma A/S 2019. Fachinformation - Advantan® 0,1 % Fettsalbe (Stand: Juli 2019).
6. LEO Pharma A/S 2019. Fachinformation - Advantan® 0,1 % Salbe (Stand: Juli 2019).
7. LEO Pharma A/S 2020. Fachinformation - Protopic® 0,03 % Salbe (Stand: August 2020).
8. LEO Pharma A/S 2020. Fachinformation - Protopic® 0,1 % Salbe (Stand: August 2020).
9. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2023. Fachinformation - Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: April 2023).
10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2023. Fachinformation - Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: April 2023).
11. Lilly Deutschland GmbH 2023. Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien.
12. Lauer-Fischer GmbH 2023. LAUER-TAXE® Online 4.0 (Stand: 01. Juni 2023).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis).

14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023. Einheitlicher Bewertungsmaßstab - Stand: 2. Quartal 2023 (Stand: 13.04.2023).



### **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; für ausführliche Details, siehe Referenz [1].

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### ***Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (ab 2 Jahren) mit atopischer Dermatitis***

Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 4 mg einmal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht ab 30 kg. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 bis unter 30 kg beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich. Für Patienten, die mit der empfohlenen Dosis eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion infrage kommen, sollte in Betracht gezogen werden, die Dosis auf die Hälfte zu reduzieren.

Bei Patienten, die starke OAT3-Inhibitoren (Inhibitoren von Organischen Anionen-Transportern vom Typ 3), wie etwa Probenecid, anwenden, oder bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min, sollte die empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten auf die Hälfte reduziert werden.

Baricitinib kann mit oder ohne TCS angewendet werden. Topische Calcineurininhibitoren 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 ein Beenden der Behandlung in Betracht zu ziehen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche (unter 2 Jahren)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### **Art der Anwendung**

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

#### *Alternative Anwendung bei Kindern*

Bei pädiatrischen Patienten, die keine ganzen Tabletten schlucken können, sollte in Betracht gezogen werden, die Tabletten in Wasser zu suspendieren. Zum Suspendieren der Tablette sollte ausschließlich Wasser verwendet werden. Es sollte nur die für die Dosis erforderliche Anzahl an Tabletten suspendiert werden.

Sollte aus irgendeinem Grund nicht die gesamte Suspension angewendet werden, soll keine weitere Tablette suspendiert und angewendet, sondern bis zur nächsten geplanten Dosis gewartet werden.

#### **Gegenanzeigen**

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

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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.

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.

Vor Beginn einer Therapie mit Baricitinib 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.

Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen wird während oder unmittelbar vor einer Behandlung mit Baricitinib nicht empfohlen. Vor Beginn der Therapie wird empfohlen, bei allen Patienten, insbesondere pädiatrischen Patienten, alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den geltenden Impfempfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen.

Die Lipidparameter sollten etwa 12 Wochen nach Beginn der Therapie überprüft werden, und die Patienten danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.

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

Bei Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z.B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte) sollte Baricitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden für alle Patienten empfohlen, insbesondere für jene mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Bei Patienten mit kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt zu „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ und „Maligne Erkrankungen“) sollte Baricitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit anderen bekannten Risikofaktoren für VTE, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, sollte Baricitinib mit Vorsicht angewendet werden. Diese Risikofaktoren umfassen: Frühere VTE, größerer chirurgischer Eingriff, Immobilisation, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie und Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung.

Während der Behandlung mit Baricitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Baricitinib unabhängig von Dosierung und Anwendungsgebiet abzusetzen.

Bei Rauchern und Patienten mit einer Vorgeschichte einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Baricitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

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

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 und Alopecia areata wurde eine Kombination mit Ciclosporin oder anderen potenten Immunsuppressiva nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Bei schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen ist die Behandlung sofort abzusetzen.

Baricitinib sollte vorsichtig angewendet werden bei Patienten mit Divertikelerkrankung und insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig dauerhaft mit Arzneimitteln behandelt werden, die mit einem erhöhten Divertikulitisrisiko assoziiert sind.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Kombination mit biologischen DMARDs, biologischen Immunmodulatoren oder anderen JAK-Inhibitoren wurde nicht untersucht. Für atopische Dermatitis wurde eine Kombination mit Ciclosporin oder anderen potenten Immunsuppressiva nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

In vitro ist Baricitinib ein Substrat für Organische Anionen-Transporter (OAT)<sup>3</sup>, für das P-Glykoprotein (Pgp), das Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) und das Multidrug and Toxic Extrusion-Protein (MATE)<sup>2</sup>-K. Die empfohlene Dosis von Baricitinib bei Patienten, die gleichzeitig OAT3-Inhibitoren mit starkem Hemmpotenzial wie etwa Probenecid erhalten, ist auf die Hälfte zu reduzieren. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Leflunomid oder Teriflunomid und Baricitinib ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung der OAT3-Inhibitoren Ibuprofen und Diclofenac kann zu einer erhöhten Baricitinib-Exposition führen, jedoch ist ihr Hemmpotential gegenüber OAT3 schwächer als das von Probenecid und daher ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht zu erwarten.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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.

Baricitinib soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Baricitinib verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

## Überdosierung

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 I Ib (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 (Annex I Ib des European Public Assessment Reports [EPAR] [2]).

*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 (Annex I Id des EPAR [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:

- Die Fachinformation
- Die 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 des EPAR zu Baricitinib [2]. Das Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe muss folgende Kernelemente enthalten:

- Aussagen zur Indikation und Dosierung, um zu betonen, für welche Patienten Baricitinib infrage kommt.
- 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. Da bei älteren Patienten und Diabetes-Patienten generell eine höhere Infektionsinzidenz vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten. Baricitinib sollte bei Patienten ab 65 Jahren nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.
- Die Baricitinib-Behandlung ist im Fall eines Herpes zoster 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-Behandlung keine attenuierten Lebendimpfstoffe erhalten.

- Vor Beginn der Therapie wird empfohlen, bei allen Patienten, insbesondere pädiatrischen Patienten, alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den geltenden Impfempfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen.
- Verordnende Ärzte sollen die Patienten auf Virushepatitis 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.
- Baricitinib erhöht das Risiko von Venenthrombosen und Lungenembolien. Bei Patienten mit anderen bekannten Risikofaktoren für VTE, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, sollte Baricitinib mit Vorsicht angewendet werden. Patienten müssen angewiesen werden, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen von TVT/LE sofort medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen.
- Bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren, die eine Behandlung mit JAK-Inhibitoren, einschließlich Baricitinib, erhalten, besteht ein potenziell erhöhtes Risiko von MACE. Bei Patienten ab 65 Jahren, Rauchern oder ehemaligen Langzeitrauchern und Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Baricitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.
- Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Baricitinib, erhielten, wurde von Lymphomen und anderen malignen Erkrankungen berichtet. Bei Patienten ab 65 Jahren, Rauchern oder ehemaligen Langzeitrauchern oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z.B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte) sollte Baricitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.
- 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.
- Das Ziel und die Anwendung des Patientenpasses.

**Patientenpass**

Die nachfolgenden Angaben entstammen dem Annex IId des EPAR zu Baricitinib [2]. Der Patientenpass muss folgende Kernelemente enthalten:

- Die Baricitinib-Behandlung kann das Risiko von Infektionen sowie viraler Reaktivierung erhöhen. Diese können schwerwiegend werden, wenn sie nicht behandelt werden.
- Anzeichen und Symptome einer Infektion, einschließlich allgemeiner Symptome, und insbesondere Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose- und eines Herpes zoster; eine Warnung für die Patienten, sofort medizinischen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hinweisen.
- Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls sollten Patienten sofort medizinischen Rat einholen.
- Baricitinib darf während einer Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Die Patientinnen müssen ihren Arzt informieren, falls sie schwanger werden (oder schwanger werden möchten).
- 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.
- Baricitinib kann nicht-melanozytären Hautkrebs verursachen. Die Patienten sollten Rücksprache mit ihrem Arzt halten, wenn während oder nach der Therapie neue Hautveränderungen auftreten bzw. wenn sich bestehende Läsionen verändern.
- 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.

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Baricitinib sieht der RMP Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [2], siehe Tabelle 3-25. Die nachfolgenden Angaben sind dem EPAR entnommen worden [3].

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Herpes zoster	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitt 4.8</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In SmPC Abschnitt 4.4 wird empfohlen, den Patienten im Falle einer Infektion sorgfältig zu überwachen und die Behandlung mit Baricitinib vorübergehend zu unterbrechen und erst dann wieder aufzunehmen, wenn die Infektion abgeklungen ist. Darüber hinaus wird empfohlen, dass bei allen Patienten, einschließlich der Patienten mit JIA, vor Beginn der Behandlung alle Impfungen auf den neuesten Stand gebracht werden sollten.</li> </ul> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aufklärungsmaterial für Fachkräfte des Gesundheitswesens</li> <li>Patienten-Warnkarte</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Formular zum Follow-Up von Herpes zoster</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Inzidenz von Herpes zoster bei Patienten, die mit Baricitinib behandelt wurden.</p> <p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EU-Register</li> <li>Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
VTE	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <p>SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 (TVT und LE)</p> <p>Abschnitt 4.2 der SmPC gibt an, dass eine Dosis von 2 mg einmal täglich für Patienten mit erhöhtem VTE-, MACE- und Malignitätsrisiko, Patienten im Alter von <math>\geq 65</math> Jahren sowie Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen in der Vorgeschichte empfohlen wird.</p> <p>In Abschnitt 4.4 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass Baricitinib bei Patienten mit kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind. Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren, die keine kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren sind, sollte Baricitinib mit Vorsicht verwendet werden. Zu den VTE-Risikofaktoren, die nicht zu den kardiovaskulären oder malignen Risikofaktoren zählen, gehören frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisierung, die Verwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie sowie vererbte Gerinnungsstörungen. Wenn klinische Merkmale einer VTE auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen und die Patienten sollten umgehend untersucht und angemessen behandelt werden.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufklärungsmaterial für Fachkräfte des Gesundheitswesens</li> <li>• Patienten-Warnkarte</li> <li>• DHPC</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Thromboembolien</li> <li>• Formular zum Follow-Up für Gerinnungs- und/oder Blutgerinnungsstörungen.</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zum Vergleich der Inzidenz von VTE, einschließlich VTE, die auf der Grundlage klinischer Informationen validiert wurden, bei Patienten, die Baricitinib erhielten und wegen einer mittelschweren bis schweren Erkrankung behandelt wurden:</p> <p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> <li>• Randomisierte, kontrollierte Sicherheitsstudien nach der Zulassung in den USA (JAJA/JAJD)</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
<p>Malignitäten (einschließlich Lymphome und typischerweise Virus-induzierte Malignome, wie Gebärmutterhalskrebs und viele Oropharynxkarzinome)</p>	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitte 4.2 und 4.4</p> <p>Abschnitt 4.2 der SmPC gibt an, dass eine Dosis von 2 mg einmal täglich für Patienten mit erhöhtem VTE-, MACE- und Malignitätsrisiko, Patienten im Alter von <math>\geq 65</math> Jahren sowie Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen in der Vorgeschichte empfohlen wird.</p> <p>In Abschnitt 4.4 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass Baricitinib bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die gegenwärtig oder in der Vergangenheit lange geraucht haben, oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für bösartige Erkrankungen (z.B. gegenwärtige bösartige Erkrankungen oder bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte) nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufklärungsmaterial für Fachkräfte des Gesundheitswesens</li> <li>• DHPC</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Krebs/Neoplasien</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zum Vergleich der Häufigkeit von bösartigen Erkrankungen bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben, mit Patienten, die andere Medikamente erhalten haben:</p> <p>Mittelschwere bis schwere rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> <li>• Randomisierte, kontrollierte Sicherheitsstudien nach der Zulassung in den USA (JAJA/JAJD)</li> </ul> <p>Mittelschwere bis schwere Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
<p>Schwerwiegende und opportunistische Infektionen (einschließlich TB, Candida-Infektionen, PML)</p>	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Abschnitt 4.4 der SmPC weist darauf hin, dass vor Beginn der Behandlung von Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen die Risiken und der Nutzen der Behandlung abgewogen werden sollten. Bei Patienten über 65 Jahren sollte Baricitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind. Außerdem wird</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up einer Candida-Infektion</li> <li>• Formular zum Follow-Up von Lungenentzündungen</li> <li>• Formblatt zum Follow-Up einer Virusreaktivierung</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>empfohlen, den Patienten bei Auftreten einer Infektion sorgfältig zu überwachen und die Behandlung mit Baricitinib bei jeder Infektion, die nicht auf die Standardtherapie anspricht, vorübergehend zu unterbrechen. Die Behandlung sollte nicht erneut aufgenommen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 empfiehlt, dass Patienten untersucht werden sollten, um aktive TB und aktive Virushepatitis vor Beginn der Behandlung mit Baricitinib auszuschließen.</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 weist darauf hin, dass abgeschwächte Lebendimpfstoffe nicht während oder unmittelbar vor einer Behandlung verwendet werden sollten. Darüber hinaus wird empfohlen, dass bei allen Patienten, einschließlich der Patienten mit JIA, vor Beginn der Behandlung alle Impfungen auf den neuesten Stand gebracht werden sollten.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufklärungsmaterial für Fachkräfte des Gesundheitswesens</li> <li>• Patienten-Warnkarte</li> <li>• DHPC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formblatt zum Follow-Up von nicht spezifizierten Infektionen</li> <li>• Formular zum Follow-Up von extrapulmonaler TB</li> <li>• Formular zum Follow-Up von Lungentuberkulose</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zum Vergleich der Inzidenz schwerer und opportunistischer Infektionen (einschließlich TB, Candida und PML) bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben, mit Patienten, die andere Medikamente zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Erkrankungen erhalten haben:</p> <p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> <li>• Randomisierte, kontrollierte Sicherheitsstudien nach der Zulassung in den USA (JAJA/JAJD)</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
Myelosuppression (Agranulozytose)	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <p>SmPC Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.3</p> <p>In den Abschnitten 4.2 und 4.4 der SmPC wird empfohlen, dass die Behandlung bei Patienten mit einer Leukozytenzahl oder einem Hämoglobinwert unter einem bestimmten Wert nicht begonnen oder vorübergehend unterbrochen werden sollte.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Erkrankungen des</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine	Blutes und des Knochenmarks  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Inzidenz von Myelosuppression bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben: Rheumatoide Arthritis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> Atopische Dermatitis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse	[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitte 4.8 (Anstieg der CPK)  [Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Rhabdomyolyse</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Inzidenz von Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben. Rheumatoide Arthritis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> Atopische Dermatitis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
Potential für einen arzneimittelinduzierten Leberschaden	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p>In Abschnitt 4.2 der SmPC wird empfohlen, dass Baricitinib nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden soll.</p> <p>In Abschnitt 4.4 wird empfohlen, dass die Anwendung von Baricitinib unterbrochen werden sollte, wenn Erhöhungen von ALT oder AST beobachtet werden und der Verdacht auf eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung besteht.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zur Überwachung von Lebererkrankungen</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Inzidenz von potenziellen arzneimittelinduzierten Leberschäden bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben: Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
Gastrointestinale Perforation	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Fisteln und/oder gastrointestinaler Perforation</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Inzidenz von gastrointestinaler Perforation</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben: Rheumatoide Arthritis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> Atopische Dermatitis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
MACE (als Folge einer Hyperlipidämie)	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <p>SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 (Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie)</p> <p>In Abschnitt 4.2 der SmPC heißt es, dass eine Dosis von 2 mg einmal täglich für Patienten mit erhöhtem VTE-, MACE- und Malignitätsrisiko, für Patienten im Alter von <math>\geq 65</math> Jahren und für Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen in der Vorgeschichte empfohlen wird.</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 empfiehlt, dass Lipidparameter 12 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach gemäß den internationalen Leitlinien für Hyperlipidämie bewertet werden sollten.</p> <p>Außerdem empfiehlt Abschnitt 4.4 der SmPC, dass Baricitinib bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die gegenwärtig oder in der Vergangenheit lange geraucht haben, und bei Patienten mit einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Vorgeschichte nur dann angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufklärungsmaterial für Fachkräfte des</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Herzerkrankungen</li> <li>• Formular zum Follow-Up eines Schlaganfalls</li> <li>• Formular zum Follow-Up der Mortalität</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zum Vergleich der Inzidenz von Hyperlipidämie und MACE bei Patienten, die Baricitinib erhalten haben: Rheumatoide Arthritis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> <li>• Randomisierte, kontrollierte Sicherheitsstudien nach der Zulassung in den USA (JAJA/JAJD)</li> </ul> Atopische Dermatitis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Gesundheitswesens (Lipidüberwachung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten-Warnkarte</li> <li>• DHPC</li> </ul>	
<p>Fetale Missbildung(en) nach Exposition <i>in utero</i></p>	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <p>SmPC Abschnitte 4.3, 4.6 und 5.3</p> <p>Die SmPC-Abschnitte 4.3 und 4.6 weisen darauf hin, dass eine Schwangerschaft eine Kontraindikation darstellt.</p> <p>Abschnitt 4.6 der SmPC weist darauf hin, dass Patientinnen im gebärfähigen Alter eine wirksame Verhütungsmethode anwenden sollten, um eine Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens 1 Woche nach der letzten Behandlung zu vermeiden.</p> <p>Abschnitt 4.6 der SmPC weist außerdem darauf hin, dass eine Entscheidung getroffen werden muss, ob entweder das Stillen unterbrochen oder die Therapie mit Baricitinib abgebrochen werden soll.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufklärungsmaterial für Fachkräfte des Gesundheitswesens</li> <li>• Patienten-Warnkarte</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenerhebung während der Schwangerschaft – Formular zum Follow-Up der Mutter</li> <li>• Datenerhebung während der Schwangerschaft – Formular zum Follow-Up des Vaters</li> <li>• Ergebnis der Schwangerschaft – Formular zum Follow-Up der Mutter</li> <li>• Ergebnis der Schwangerschaft – Formular zum Follow-Up des Vaters</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung fötaler Missbildungen nach Exposition <i>in utero</i> bei Patienten, die Baricitinib zur Behandlung sowohl der rheumatoiden Arthritis als auch der atopischen Dermatitis erhalten haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>



Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Langzeit-Sicherheit	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8 (Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie)</p> <p>Es sind keine zusätzlichen Empfehlungen in der SmPC enthalten als die bereits für Malignität und MACE genannten.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zum Follow-Up von Herzerkrankungen</li> <li>• Formular zum Follow-Up eines Schlaganfalls</li> <li>• Formular zum Follow-Up der Mortalität</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Langzeitsicherheit bei Patienten, die mit Baricitinib behandelt wurden.</p> <p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU-Register</li> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
Anwendung bei sehr alten Menschen ( $\geq 75$ Jahre)	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 (Lymphozytose) und 5.2</p> <p>SmPC-Abschnitt 4.2 besagt, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die klinische Erfahrung bei Patienten <math>\geq 75</math> Jahre sehr begrenzt ist.</li> <li>• eine Dosis von 2 mg wird einmal täglich empfohlen für Patienten mit höherem Risiko für VTE, MACE, und Malignität, für Patienten im Alter von <math>\geq 65</math> Jahren und für Patienten mit einer Vorgeschichte mit</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>chronischen oder wiederkehrenden Infektionen.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine.</p>	<p>Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Beobachtende Sicherheitsstudien nach der Markteinführung zur Überwachung der Inzidenz der Anwendung bei sehr alten (<math>\geq 75</math> Jahre) Patienten, die mit Baricitinib behandelt wurden.</p> <p>Rheumatoide Arthritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul> <p>Atopische Dermatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordische Studie zur Gesundheitsversorgung</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit Anzeichen von Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitt 4.4</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 empfiehlt, dass ein Screening auf virale Hepatitis durchgeführt werden sollte bevor die Behandlung durchgeführt wird und dass bei positivem Test ein Leberspezialist konsultiert werden sollte.</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Follow-Up von Lebererkrankungen</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Anwendung bei Patienten mit einer Vorgeschichte von oder derzeitigen lymphoproliferativen Erkrankungen	<p>[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitt 4.4</p> <p>[Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Anwendung bei Patienten mit aktiver oder kürzlich zurückliegender primärer oder rezidivierender bösartiger Erkrankung	[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:]  [Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Langzeitsicherheit bei pädiatrischen Patienten einschließlich Wachstum, Knochenentwicklung, Reife und pubertärer Entwicklung und unerwünschter Reaktion auf Impfungen	[Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:] SmPC Abschnitt 4.2  SmPC Abschnitt 4.2 besagt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren sind noch nicht nachgewiesen worden. Es sind keine Daten sind verfügbar.</li> <li>• die Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei Kindern im Alter von weniger als 18 Jahren mit atopischer Dermatitis oder Alopecia areata wurden noch nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.</li> </ul> [Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:] Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Langfristige Verlängerung bei Kindern mit JIA (Studie JAHX)</li> <li>• Langfristige Verlängerung bei Kindern mit atopischer Dermatitis (Studie JAIP)</li> </ul>
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CPK: Kreatinphosphokinase; DHPC: Dear Healthcare Professional Communication; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; LE: Lungenembolie; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis); PML: progressive multifokale Leukoenzephalopathie; SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); TB: Tuberkulose; TVT: tiefe Venenthrombose; VTE: venöses thromboembolisches Ereignis. 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 sowie dem EPAR und seinen Anhängen 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 2023. Fachinformation - Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. Olumiant EPAR Product Information.
3. European Medicines Agency (EMA) 2023. Assessment report Olumiant (International non-propriety name: baricitinib) - Procedure No. EMEA/H/C/004085/II/0037.

### 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 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung des Patienten (in Grundpauschale enthalten)	[Bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen:] Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient sorgfältig zu überwachen. (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja
2	Test auf Tuberkulose z.B. GOP 32670, 34241, 02200	Die Patienten sollten vor Beginn einer Baricitinib-Therapie auf Tuberkulose (TB) getestet werden. (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Screening auf Virushepatitis z. B. GOP 32781, 32823, 32617, 32614	Vor Beginn einer Baricitinib-Therapie sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend der klinischen Leitlinien durchgeführt werden. (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja
4	Überwachung auf Expression von Hepatitis-B-Virus (HBV)-DNA GOP 32823	[...] Solche Patienten sollten auf die Expression von Hepatitis-B-Virus(HBV)-DNA überwacht werden. <sup>a</sup> (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja
5	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. 3, Abschnitt 4.4)	Ja
6	Kontrolle der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) GOP 32121, 32122	Überwachungsempfehlung: Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung (S. 3, Abschnitt 4.4)	Nein
7	Kontrolle der absoluten Lymphozytenzahl (ALC) GOP 32121, 32122	Überwachungsempfehlung: Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung (S. 3, Abschnitt 4.4)	Nein
8	Kontrolle des Hämoglobinwerts GOP 32122, 32038	Überwachungsempfehlung: Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung (S. 3, Abschnitt 4.4)	Nein
9	Kontrolle der Lipidparameter GOP 32882, 32060	Überwachungsempfehlung: 12 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie. (S. 3, Abschnitt 4.4)	Ja
10	Kontrolle der Lebertransaminasen GOP 32058, 32069, 32070, 32071, 32068	Überwachungsempfehlung: Vor Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Patientenroutineuntersuchung. (S. 3, Abschnitt 4.4)	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
<p>ALC: absolute Lymphozytenzahl; ANC: absolute Neutrophilenzahl; GOP: Gebührenordnungsposition; HBV-DNA: Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure; LE: Lungenembolie; TB: Tuberkulose; TVT: tiefe Venenthrombose.</p> <p>a: Falls HBV-DNA festgestellt wird, ist ein Hepatologe zu konsultieren, um zu entscheiden, ob die Behandlung zu unterbrechen ist.</p> <p>Quelle: [1].</p>			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben basierend auf der aktuellen Fachinformation (Stand: Oktober 2023) [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 2. Quartal 2023 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 2023. Fachinformation - Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023. Einheitlicher Bewertungsmaßstab - Stand: 2. Quartal 2023 (Stand: 13.04.2023).