

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Baricitinib (Olumiant®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens von Baricitinib ^a (JAIN Studie)	16
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich ^a zwischen Baricitinib und der ZVT Dupilumab (JAIN Studie vs. Cafe Studie).....	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bari	Baricitinib
BKGRD	Hintergrund (Background)
BSA	Body Surface Area
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DLQI	DLQI
EASI	Eczema Area Severity Index
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IGA	Investigator’s Global Assessment
IL	Interleukin
ITT	Intention to treat
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
NRS	Numeric Rating Scale
PGI-S-AD	Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
PT	Preferred Term
Q2W	Einmal alle zwei Wochen
RR	Relatives Risiko
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SOC	System Organ Class
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TCNI	Topische Calcineurin-Inhibitoren
TCS	Topische Kortikosteroide
TVT	Tiefe Venenthrombose
TYK2	Tyrosinkinase 2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	Ultraviolett
UVA	Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge A
UVB	Ultraviolette Strahlung der Wellenlänge B
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lilly Deutschland GmbH
Anschrift:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Papendorpseweg 83 3528, BJ Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Baricitinib
Handelsname:	Olumiant®
ATC-Code:	L04AA37

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Baricitinib gehört zur pharmakologischen Klasse der Januskinase (JAK)-Inhibitoren. Die Inhibition der JAK stellt einen neuartigen Wirkansatz zur Behandlung der atopischen Dermatitis dar.

JAK-Enzyme vermitteln die Signaltransduktion extrazellulärer, proinflammatorischer Zytokine über den JAK-STAT-Signalweg in den Zellkern. Organisiert sind die JAK-Enzyme in einer Familie aus insgesamt vier verschiedenen Subtypen, JAK1, JAK2, JAK3 und Tyrosinkinase 2 [TYK2]). Baricitinib unterbricht die Weiterleitung von extrazellulären Zytokin-Signalen in das Zellinnere, indem es jeweils reversibel die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche von JAK1 und JAK2 blockiert.

Proinflammatorische Zytokine, wie z.B. Thymic Stromal Lymphopietin (TSLP), Interleukin (IL)-4, IL-13, IL-5, IL-22 und IL-31, tragen zu einer fehlgeleiteten Typ-2-Immunantwort in der atopischen Dermatitis bei und unterstützen so das Krankheitsgeschehen. Baricitinib hemmt über die Inhibition des Interleukin-abhängigen JAK-STAT-Signalwegs die durch Zytokine geförderten, pathophysiologischen Veränderungen in der atopischen Dermatitis.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der neuartige Wirkmechanismus von Baricitinib in der atopischen unterscheidet sich aufgrund der zielgerichteten Inhibition von JAK1/2 von den eher unspezifisch-wirkenden, immunsuppressiven topischen und systemischen Kortikosteroiden und Calcineurin-Inhibitoren. In Abgrenzung zu Dupilumab, einem vollhumanen Antikörper, welcher über die Bindung an die IL-4R α -Untereinheit von IL-4 Rezeptoren des Typs I und II speziell die IL-4- und IL-13-vermittelte Signaltransduktion inhibiert, beeinflusst Baricitinib über die Blockade der Interleukin-Rezeptor nachgeschalteten JAK1/2 eine größere Bandbreite von Interleukin-abhängigen Signalwegen, die im Zusammenhang mit der Pathogenese der atopischen Dermatitis stehen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Olumiant[®] ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen.</p> <p><i>Teilpopulation a: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist^b.</i></p> <p><i>Teilpopulation b: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist.</i></p>	19.10.2020	<p>A+B</p> <p>A</p> <p>B</p>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt, daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.</p> <p>Kursiver Text: Aufteilung der Zielpopulation gemäß G-BA.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Olumiant [®] ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen ^a).	13.02.2017
a: Olumiant [®] Fachinformation.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a – Fragestellung a (Patienten nicht angezeigt für dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie) ^c	Patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie ^d
B	Teilpopulation b – Fragestellung b (Patienten angezeigt für dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie)	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCNI)

NB: Schmalband; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolett.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
c: Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt, daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.
d: In Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien: topische Kortikosteroide der Klassen II bis IV (gemäß deutscher Klassifikation), Tacrolimus (topisch), UV-Therapie (UVA¹/NB-UVB/ Balneophototherapie), systemische Kortikosteroide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie), Ciclosporin.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

¹ UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Mai 2020 nahm der G-BA infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse eine Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen vor (siehe Tabelle 1-6). Der G-BA würdigt mit seinem Vorgehen, dass seit 2017 mit Dupilumab ein Arzneimittel zur Verfügung steht, welches im Gegensatz zu den bislang zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassenen konventionellen Arzneimitteln langfristig und kontinuierlich für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis eingesetzt werden kann. Hieraus abgeleitet wird zwischen Patienten unterschieden, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a) und Patienten, für die eine solche Therapie angezeigt ist (Teilpopulation b). Für Patienten der Teilpopulation a legt der G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als ZVT fest, welches sich aus nicht dauerhaft/nicht kontinuierlich anzuwendenden konventionellen Arzneimitteln zusammensetzt. Für Teilpopulation b wird Dupilumab als ZVT festgelegt.

Bei Baricitinib handelt es sich um ein Arzneimittel, das wie Dupilumab für die dauerhaft/kontinuierlich systemische Anwendung zugelassen ist. Daher betrachtet der pU eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation^a als nicht von der Zulassung abgedeckt. Folglich ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Baricitinib bei Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a), als irrelevant.

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Teilpopulation a – Fragestellung a

Patienten der Teilpopulation a sind nicht in der Zulassung von Baricitinib abgebildet und werden als nicht repräsentativ für Patienten des Anwendungsgebiets erachtet (siehe Abschnitt 1.6 und Fachinformation, Abschnitt 5.1). Die für die Bewertung des Zusatznutzens in Teilpopulation a erforderliche, nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib steht ebenfalls nicht im Einklang mit der Art der Anwendung von Baricitinib gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.2). Daher verzichtet der pU auf eine Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Baricitinib in Teilpopulation a. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit wird im Dossier dennoch eine Abschätzung der Größe der Teilpopulation a, eine Berechnung der Arzneimittelkosten und eine systematische Studienrecherche beschrieben.

Teilpopulation b – Fragestellung b

Patienten der Teilpopulation b sind als repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet anzusehen.

Die systematische Recherche nach Baricitinib-Studien ergab keine RCT mit einem direkten Vergleich ggü. Dupilumab. Allerdings liegt mit der JAIN Studie eine RCT vor, die aufgrund einer ausreichend langen Studiendauer und des eingeschlossenen Patientenkollektivs mit besonders hohem therapeutischen Bedarf eine Schlüsselrolle für die Nutzenbewertung einnimmt. Mit Ausnahme des in der JAIN Studie implementierten Kontrollarms einer patientenindividuell optimierten Therapie (plus Placebo) erfüllt die Studie die erforderlichen Kriterien für den Einschluss in die frühe Nutzenbewertung. Das patientenindividuell optimierte Therapieregime geht auf die ursprünglich festgelegte ZVT für das gesamte Anwendungsgebiet zurück, bevor im Mai 2020 infolge einer Aufteilung der Zielpopulation für Teilpopulation b Dupilumab als ZVT festgelegt wurde. Mit dieser kürzlich vorgenommenen Änderung der ZVT lassen die Ergebnisse der JAIN Studie **nurmehr Aussagen zum medizinischen Nutzen** von Baricitinib zu, darüber hinaus lässt sie sich einem indirekten Vergleich mit potentiell geeigneten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dupilumab-Fremdstudien zuführen (siehe nächster Abschnitt zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens).

Bei der JAIN Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie, die weltweit in 14 Ländern durchgeführt wird. Ziel der Studie ist die Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib in Kombination mit TCS im Rahmen einer patientenindividuell optimierten Hintergrund- und Rescue Therapie. Untersucht werden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die zuvor auf eine Behandlung mit Ciclosporin versagt haben (unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit) oder eine Kontraindikation gegenüber Ciclosporin aufweisen.

Die Patienten in der JAIN Studie sind aufgrund ihrer langen Krankheitsvorgeschichte (ca. 25 Jahre), der hohen Krankheitslast sowie der intensiven Erfahrung mit Vortherapien der Teilpopulation b zuzuordnen.

Bewertung des medizinischen Nutzens von Baricitinib (JAIN Studie – Direkter Vergleich)

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens wurden folgende Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet: Gesamtmortalität, EASI- und SCORAD-Ansprechen (Eczema Area and Severity Index [EASI] bzw. SCORing Atopic Dermatitis [SCORAD]), patientenberichtete Symptomatik (Patient Oriented Eczema Measure [POEM]), Schlafstörungen (Atopic Dermatitis Sleep Scale [ADSS]), patientenberichtete Krankheitsschwere (Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis [PGI-S-AD]), Juckreiz (Itch Numeric Rating Scale [NRS]), Hautschmerzen (Skin Pain NRS), depressive und ängstliche Symptomatik (Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]), Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D]), generische und krankheitsbezogene gesundheitsbezogene Lebensqualität (36-Item Short Form Health Survey [SF-36] bzw. Dermatology Life Quality Index [DLQI]) und jegliche sowie individuelle unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 1-7 fasst die klinisch relevanten und statistisch signifikanten Ergebnisse zum medizinischen Nutzen aus der RCT JAIN zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens von Baricitinib ^a (JAIN Studie)

Studie	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
Endpunkt - Operationalisierung ^b	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
JAIN	
Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) ^c	RR = 1,82 [1,31; 2,52]; 0,0004
Veränderung des PGI-S-AD von Baseline	Δ Differenz: -0,47 [-0,75; -0,18]; 0,001 (Hedges' g: -0,594 [-0,977; -0,210])
Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) ^d	RR = 2,85 [1,43; 5,68]; 0,0029
Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) ^e	RR = 2,17 [1,15; 4,08]; 0,0166
Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Angst $< 8,0$ ^f	RR = 2,17 [1,01; 4,70]; 0,0485
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI (0; 1) ^g	RR = 1,85 [1,01; 3,41]; 0,0474
Anteil der Patienten mit jeglichen UE (jegliche Schwere)	RR = 1,49 [1,21; 1,83]; 0,0002
Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	RR = 1,66 [1,22; 2,28]; 0,0015
Anteil der Patienten mit Nasopharyngitis (PT)	RR = 2,10 [1,16; 3,81]; 0,0147
Anteil der Patienten mit Grippe (PT)	RR = 5,05 [1,14; 22,44]; 0,0331
<p>Bari: Baricitinib; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; NRS: Numeric Rating Scale; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a: Prüfmedikation in Kombination mit TCS im Rahmen eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes.</p> <p>b: Jeweils zu Woche 24 bzw. bis Woche 24.</p> <p>c: Für Patienten in der ITT Population mit einem POEM Score $\geq 4,0$ zu Baseline.</p> <p>d: Für Patienten in der ITT Population mit einem Itch NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline.</p> <p>e: Für Patienten in der ITT Population mit einem Skin Pain NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline.</p> <p>f: Für Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Angst $\geq 8,0$ zu Baseline.</p> <p>g: Für Patienten in der ITT Population mit DLQI > 1 zu Baseline.</p> <p>UE nach SOC und PT bei jeweils $\geq 10\%$ der Patienten mit Ereignis (jegliche Schwere) in jeglichem Behandlungsarm (hinsichtlich schwerer und schwerwiegender UE nach SOC und PT lag der Anteil der Patienten jeweils $< 5\%$ in beiden Behandlungsarmen).</p> <p>Δ Differenz entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.</p>	

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen aus direktem Vergleich

Unter Baricitinib 4 mg + TCS erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik (POEM Score $\geq 4,0$) als unter Placebo + TCS (62,64% vs. 33,70%; RR = 1,82; p = 0,0004). Auch die patientenberichtete Krankheitsschwere nahm unter der Behandlung mit Baricitinib 4 mg + TCS statistisch signifikant stärker ab als unter Placebo + TCS (mittlerer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PGI-S-AD: Δ Differenz = -0,47; 95%-KI [-0,75; -0,18]; $p = 0,001$). Im Einklang hiermit zeigte ein statistisch signifikant größerer Anteil von Patienten unter Baricitinib 4 mg + TCS eine klinisch relevante Reduktion des Juckreizes und der Hautschmerzen als unter Placebo + TCS (Itch NRS Score $[\geq 4,0]$: 32,89% vs. 10,59%; RR = 2,85; $p = 0,0029$; Skin Pain NRS Score $[\geq 4,0]$: 32,86% vs. 14,10%; RR = 2,17; $p = 0,0166$).

Unter Baricitinib 4 mg + TCS erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten einen HADS Subscore für Angst $< 8,0$ als unter Placebo + TCS (50,00% vs. 19,44%; RR = 2,17; 95%-KI [1,01; 4,70]; $p = 0,0485$). Eine kaum oder nicht beeinträchtigte Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) hatte ebenfalls ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten unter Baricitinib 4 mg + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS (25,27% vs. 11,96%; RR = 1,85; $p = 0,0474$).

Hinsichtlich der Sicherheit ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für den Anteil der Patienten mit schweren UE (RR = 1,01; $p = 0,9860$), schwerwiegenden UE (RR = 3,03; $p = 0,1672$) und Abbruch der Behandlung wegen UE (RR = 2,02; $p = 0,5626$).

Die häufigsten UE nach SOC in beiden Behandlungsarmen waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen. Von diesen UE zeigte sich nur für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (jeglicher Schweregrad) ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von Baricitinib 4 mg + TCS (RR = 1,66; $p = 0,0015$). Die meisten dieser Ereignisse waren leicht oder mittelschwer.

Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Baricitinib ggü. Dupilumab (JAIN Studie vs. Cafe Studie – Indirekter Vergleich)

Da keine direkt vergleichende RCT für Baricitinib mit der ZVT Dupilumab vorlag, wurde ein indirekter Vergleich zwischen der Baricitinib-Studie JAIN und der ähnlich konzipierten Dupilumab-Fremdstudie Cafe durchgeführt.

Die Cafe Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils verabreicht mit begleitenden TCS (Hintergrundtherapie [Background (BKGRD)] \pm Rescue), bei erwachsenen Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis bewertet, die nicht ausreichend auf Ciclosporin ansprachen, die gegenüber Ciclosporin intolerant waren oder dieses aus anderen medizinischen Gründen nicht erhalten konnten.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität und Sicherheit deskriptiv oder quantitativ (nach Bucher) folgende Endpunkte untersucht: Gesamtmortalität, EASI 75-Ansprechen, patientenberichtete Symptomatik (POEM), Juckreiz (Itch NRS) und Sicherheit (jegliche unerwünschte Ereignisse).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der indirekte Vergleich bezieht sich auf den Woche 16-Zeitpunkt, bedingt durch die eingeschränkte Dauer der doppelblinden Behandlungsphase der Cafe Studie von insgesamt nur 16 Wochen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich ^a zwischen Baricitinib und der ZVT Dupilumab (JAIN Studie vs. Cafe Studie)

Operationalisierung ^b	Bari 4 mg + TCS vs. Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD ± Rescue ^a Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen	RR = 0,90 [0,50; 1,62]; 0,734
Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$)	RR = 1,03 [0,72; 1,47]; 0,876
Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch bzw. Peak Pruritus NRS Scores ($\geq 4,0$) ^c	RR = 1,28 [0,61; 2,7]; 0,516
<p>Bari: Baricitinib; BKGRD: Hintergrund (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; Q2W: einmal alle zwei Wochen; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a. Indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo + TCS (JAIN Studie) bzw. Placebo + BKGRD ± Rescue (Cafe Studie).</p> <p>b. Auswertungen basierend auf Woche 16-Daten.</p> <p>c. Bei Patienten, welche einen Itch NRS (JAIN Studie) bzw. Peak Pruritus (Cafe Studie) NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline aufweisen.</p> <p>Die Gesamtmortalität und Raten jeglicher unerwünschter Ereignisse wurden deskriptiv gegenübergestellt und sind nicht in der Tabelle dargestellt.</p>	

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen aus indirektem Vergleich

Für keine der im adjustierten indirekten Vergleich untersuchten Endpunkte ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede in der relativen Effektivität Baricitinib vs. Dupilumab (EASI 75-Ansprechen: RR = 0,90; 95%-KI [0,50; 1,62]; p = 0,734; Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$): RR = 1,03; 95%-KI [0,72; 1,47]; p = 0,876; Reduktion des Juckreizes ($\geq 4,0$): RR = 1,28; 95%-KI [0,61; 2,70]; p = 0,516). Die deskriptive Gegenüberstellung der Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse zeigte ebenfalls keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Intervention und zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Limitationen des indirekten Vergleichs

Der indirekte Vergleich ist aufgrund des zeitlich begrenzten Auswertungszeitraums von 16 Wochen, der geringen Anzahl der einfließenden Endpunkte und der teils unterschiedlichen Umsetzung sowie Bewertung des Brückenkomparators zwischen der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe mit Limitationen behaftet. Auch wenn daher eine formale Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist, so liefert der indirekte Vergleich zumindest Hinweise für die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib in der Zieldosis von 4 mg im Verhältnis zu Dupilumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a – Fragestellung a ^b	Nicht zutreffend ^c .
B	Teilpopulation b - Fragestellung b	Nein.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
c: Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation), daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Baricitinib ist das erste in Europa zugelassene orale Arzneimittel mit neuartigem Wirkmechanismus in seiner Klasse zur Behandlung der atopischen Dermatitis. Baricitinib wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm bei Patienten geprüft, für die aufgrund der Schwere und Dauer ihrer Erkrankung sowie des unzureichenden Ansprechens auf Kurzzeitmaßnahmen eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist. Die Prüfung erfolgte für die kontinuierliche Anwendung von Baricitinib bei stabiler Dosierung über lange, bis zu 104 Wochen andauernde Behandlungszeiträume. Die Zulassung von Baricitinib wurde von der Europäischen Kommission unter diesen Voraussetzungen erteilt.

Teilpopulation a – Fragestellung a

Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation^a ist nicht von der Zulassung abgedeckt, daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.

Teilpopulation b - Fragestellung b

Für Patienten in der JAIN Studie, welche der Teilpopulation b zuzuordnen sind und damit repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet sind, zeigte sich unter Baricitinib eine starke, klinisch relevante Verbesserung der charakteristischen Anzeichen und Symptome der atopischen Dermatitis, allen voran des Juckreizes und der Hautschmerzen, und damit einhergehend eine positive Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Sicherheitsprofil von Baricitinib entspricht dem erwarteten Profil eines JAK-Inhibitors und stellt den medizinischen Nutzen nicht in Frage.

Da keine direkt vergleichende Studie mit Baricitinib vs. Dupilumab vorlag, und der indirekte Vergleich mit Limitationen behaftet ist, lässt sich kein Zusatznutzen von Baricitinib ggü. Dupilumab ableiten. Der Zusatznutzen gilt damit als nicht belegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die atopische Dermatitis ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung mit vielfältigen klinischen Manifestationen. Wesentliches Merkmal der atopischen Dermatitis ist eine trockene und entzündliche Haut, die morphologisch durch das Auftreten geröteter, schuppender und/oder nässender Ekzeme gekennzeichnet ist. Die Krankheitslast für Patienten, die unter einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis leiden, ist hoch. Der für die atopische Dermatitis charakteristische, intensive Juckreiz sowie dessen Folgen auf die Schlafqualität wird vom Großteil der Patienten als am belastendsten beschrieben. Einhergehend mit den krankheitstypischen Anzeichen und Symptomen ist die Lebensqualität für viele Patienten deutlich beeinträchtigt. Die schwer vorhersehbare und chronisch-rezidivierende Natur der Erkrankung, verbunden mit dem starken Juckreiz, wirkt sich negativ auf das psychische Wohlbefinden, soziale Beziehungen und Arbeit aus, und kann sich auch langfristig in Form einer Depression oder Angsterkrankung niederschlagen.

Zielpopulation

Die Zielpopulation, also Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zeichnet sich durch folgende Merkmale aus (gemäß Aktualisierung der Leitlinie „Neurodermitis“ im Jahr 2020):

Für die objektivierbare Feststellung des Vorliegens einer mittelschweren bis schweren Ausprägung der Erkrankung sind die von den Fachgesellschaften vorgeschlagenen Schwellenwerte zu berücksichtigen (z.B. IGA ≥ 3 , EASI > 15 , SCORAD > 40 oder BSA $> 10\%$). Des Weiteren wird eine für den Patienten subjektive Mindestbelastung durch die Erkrankung vorausgesetzt (z.B. DLQI > 10 , Juckreiz NRS > 6 [auf einer Skala von 0-10] oder relevante Störung des Nachtschlafs wegen des Juckreizes/Ekzems). Um für eine systemische Therapie infrage zu kommen, ist außerdem festzustellen, ob in der Vergangenheit kein hinreichendes Ansprechen auf topische oder UV-Therapien erzielt wurde, keine Aussicht auf Erfolg mit diesen Maßnahmen allein bestünde oder bereits eine erfolglose Anwendung einer indizierten Systemtherapie stattfand.

Differenzierung der Teilpopulation a und Teilpopulation b

Mit der Neuzulassung von Dupilumab im Jahr 2017 und mit der Zulassungserweiterung von Baricitinib im aktuellen Jahr 2020 stehen nun zwei Arzneimittel zur Verfügung, welche eine dauerhafte/kontinuierliche Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis ermöglichen. Auf der anderen Seite stehen die konventionellen Therapien, welche nur zeitlich begrenzt als Kurzzeit/Intervalltherapie im Bedarfsfall anzuwenden sind. Die nur kurzfristige Anwendung der konventionellen Arzneimittel ist weniger dem anhaltenden Therapieerfolg geschuldet, sondern vielmehr auf Sicherheitsbedenken bei deren langfristigen Anwendung zurückzuführen.

Der G-BA nahm kürzlich eine Aufteilung des Anwendungsgebiets vor und differenziert hierbei zwischen Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation a) und Patienten, für die eine solche Therapie angezeigt ist (Teilpopulation b); siehe auch Abschnitt 1.4.

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

Die Frage, ob von der Gesamtheit der Patienten im Anwendungsgebiet für einzelne Patienten eine systemische Kurzzeit/Intervalltherapie im Vergleich zu einer dauerhaften/kontinuierlichen Behandlung ausreichend ist, und ob Prädiktoren existieren, welche dies anzeigen, wurde bislang nicht in klinischen Studien untersucht. Auch der G-BA hebt hervor, dass in der wissenschaftlichen Literatur keine Angaben zu definierten Kriterien vorliegen, welche eine Unterscheidung der Teilpopulation a und b erlauben. Ausgehend von theoretischen Überlegungen ist denkbar, dass in Einzelfällen eine systemische Kurzzeittherapie/Intervalltherapie zum Erreichen und Erhalt des Therapieerfolgs ausreichend ist (Teilpopulation a). Insbesondere die Art des Langzeitverlaufs einschließlich Schubfrequenz und Rezidivneigung könnte ein wichtiges Merkmal darstellen, welches bei der Entscheidung für eine systemische Kurzzeittherapie/Intervalltherapie eine Rolle spielt. So wäre vorstellbar, dass Patienten der Teilpopulation a nur wenige, saisonal-auftretende Schübe aufweisen, die mit Kurzzeitmaßnahmen einschließlich konventioneller systemischer Therapien allein ausreichend behandelt werden können. Außerhalb des Schubs liegen längere Phasen nur geringer Krankheitsaktivität vor. Damit einhergehend ist die Rezidiv-Neigung gering bzw. ist keine kontinuierliche systemische Therapie zur Vermeidung eines Rezidivs erforderlich. Patienten der Teilpopulation a werden als nicht repräsentativ für das Anwendungsgebiet von Baricitinib betrachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Im Folgenden werden grundsätzliche Überlegungen zum therapeutischen Bedarf für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, angestellt.

Obwohl verschiedene Therapie-Optionen für die Behandlung der atopischen Dermatitis zur Verfügung stehen, zeigen diese für viele Patienten keine ausreichend befriedigenden Ergebnisse. Auch im Hinblick auf systemische Therapie-Optionen ist die Auswahl der zugelassenen Arzneimittel mit Kortikosteroiden, Ciclosporin und Dupilumab noch sehr begrenzt. Von den systemischen Therapien war bislang nur Dupilumab für die dauerhaft/kontinuierlich systemische Anwendung geeignet, und bis zur Zulassung von Baricitinib waren keine oralen Systemtherapeutika für die Langzeittherapie verfügbar.

Die Anwendung systemischer Kortikosteroide kann zwar zur Unterbrechung eines akuten Schubs bei Patienten mit schweren Formen einer atopischen Dermatitis kurzfristig in Erwägung gezogen werden, auf eine Langzeitanwendung ist jedoch aufgrund des ungünstigen Wirksamkeits- Risiko-Verhältnisses zu verzichten. Die Anwendung von Ciclosporin ist nur zur Therapie der schweren atopischen Dermatitis bei erwachsenen Patienten angezeigt, und das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen ggü. Risiken ist vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell zu prüfen. Aufgrund potentiell auftretender Nebenwirkungen soll die Einnahme auf ca. 4-6 Monate begrenzt werden. Mit Dupilumab steht seit 2017 das erste Biologikum zur Verfügung, welches für die Therapie der chronischen, mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis empfohlen wird, welche mit topischen Arzneimitteln allein nicht ausreichend behandelt werden können.

Der therapeutische Bedarf ist also für systemische, schnell und anhaltend wirksame, langfristig und oral anwendbare Arzneimittel sehr hoch, und wird nach Auffassung des pU mit Baricitinib gedeckt. Baricitinib zeichnet sich durch einen raschen Wirkeintritt aus, führt zu einer klinisch relevanten und anhaltenden Verbesserung der Läsionen sowie der Leitsymptome der atopischen Dermatitis, und reduziert langfristig die Krankheitsaktivität einhergehend mit einer Verbesserung der Lebensqualität.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a – Fragestellung a ^b	2.717 – 2.791
B	Teilpopulation b - Fragestellung b	51.622 – 53.036

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b. Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt, daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation a – Fragestellung a ^b	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist.	Nicht zutreffend ^b .	
B	Teilpopulation b - Fragestellung b	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist.	Zusatznutzen nicht belegt.	51.622 – 53.036

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b. Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt, daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant. Die auf theoretischen Überlegungen und einer Patientenbefragung-basierenden Annäherung der Größe der Teilpopulation a ergab eine Spanne von 2.717-2.791 Patienten (siehe Tabelle 1-10).

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a – Fragestellung a ^b	Patientenindividuell unterschiedlich ^b
B	Teilpopulation b - Fragestellung b	14.125,75

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b. Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt, daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation a – Fragestellung a ^b	TCS Klasse II ^c	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist.	Patientenindividuell unterschiedlich
		TCS Klasse III ^c		Patientenindividuell unterschiedlich
		TCS Klasse IV ^c		Patientenindividuell unterschiedlich
		Tacrolimus ^c		Patientenindividuell unterschiedlich
		Systemische Kortikosteroide ^c		Patientenindividuell unterschiedlich
		Ciclosporin ^c		Patientenindividuell unterschiedlich
		NB-UVB ^c		Patientenindividuell unterschiedlich
		Balneotherapie ^c		Patientenindividuell unterschiedlich
B	Teilpopulation b - Fragestellung b	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCNI)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist.	19.259,65

NB: Schmalband; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolett.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b. Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation^a ist nicht von der Zulassung abgedeckt, daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.
c. In Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Baricitinib sind in der Fachinformation, Gebrauchsinformation sowie im EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) dargelegt.

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

Für die atopische Dermatitis beträgt die empfohlene Baricitinib-Dosis 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich ist beispielsweise für Patienten ab 75 Jahren angebracht und kann auch für Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte angebracht sein. Für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion infrage kommen, sollte eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden. Für Patienten, bei denen nach 8 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Baricitinib kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCNI) können angewendet werden, speziell im Bereich der empfindlichen Areale Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und Genitalbereich. Die Kombination mit Ciclosporin oder anderen potenten Immunsuppressiva wird nicht empfohlen.

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

Eine Behandlung mit Baricitinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Während der Stillzeit sollte Baricitinib nicht angewendet werden.

Laborkontrollen sind für Lipidparameter, absolute Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl, Hämoglobin und Lebertransaminasen empfohlen. Falls im Rahmen von Routineuntersuchungen Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase beobachtet werden und eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird, ist Baricitinib vorübergehend abzusetzen, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann. Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine absolute

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neutrophilenzahl $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine absolute Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l oder ein Hämoglobinwert < 8 g/dl beobachtet wurde, sollte eine Therapie nicht begonnen bzw. diese vorübergehend unterbrochen werden.

Bei 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.

Baricitinib sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) wie höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die z.B. im Rahmen einer Operation immobilisiert werden, mit Vorsicht angewendet werden. Im Falle des Auftretens klinischer Merkmale von TVT/LE sollte die Behandlung mit Baricitinib abgesetzt werden.

Bei schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen sollte die Behandlung mit Baricitinib sofort abgesetzt werden.