



IQWiG-Berichte – Nr. 1330

**Abrocitinib
(atopische Dermatitis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-06
Version: 1.0
Stand: 13.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Abrocitinib (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.01.2022

Interne Auftragsnummer

A22-06

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Enno Schmidt, Klinik für Dermatologie, Universität Lübeck

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Christiane Balg
- Charlotte Guddat
- Lisa Junge
- Claudia Kapp
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Abrocitinib, Dermatitis – Atopische, Nutzenbewertung, NCT04345367

Keywords

Abrocitinib, Dermatitis – Atopic, Benefit Assessment, NCT04345367

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vi |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 1 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 8 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 8 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 9 |
| 2.3.2 Studiencharakteristika | 9 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 20 |
| 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte | 20 |
| 2.4.2 Verzerrungspotenzial..... | 27 |
| 2.4.3 Ergebnisse | 29 |
| 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren | 33 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 34 |
| 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 35 |
| 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 38 |
| 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | 40 |
| 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) | 40 |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 40 |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf | 40 |
| 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 40 |
| 3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 42 |
| 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) | 42 |
| 3.2.1 Behandlungsdauer | 42 |
| 3.2.2 Verbrauch | 42 |
| 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 43 |

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 43 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 43 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 43 |
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 44 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 44 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 44 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 45 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 46 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 47 |
| 5 | Literatur | 49 |
| Anhang A | Suchstrategien..... | 53 |
| Anhang B | Ergänzende Darstellung Ergebnisse für die Endpunkte EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 und SCORAD 90 | 54 |
| Anhang C | Ergebnisse zu Nebenwirkungen | 55 |
| Anhang D | Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)..... | 60 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abrocitinib | 3 |
| Tabelle 3: Abrocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 7 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abrocitinib | 8 |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab | 9 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab | 10 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab | 11 |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab | 15 |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (Vortherapie) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab | 18 |
| Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab | 19 |
| Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab ... | 21 |
| Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab | 27 |
| Tabelle 13: Überblick über ersetzte Werte in Responderanalysen bei einzelnen Endpunkten der Studie JADE DARE zur Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials | 29 |
| Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab | 30 |
| Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab | 32 |
| Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abrocitinib vs. Dupilumab | 36 |
| Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abrocitinib im Vergleich zu Dupilumab..... | 38 |
| Tabelle 18: Abrocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 39 |
| Tabelle 19: Abrocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 44 |
| Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 45 |
| Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | 46 |
| Tabelle 22: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab | 54 |
| Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab | 56 |
| Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab..... | 57 |
| Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab | 58 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| DLQI | Dermatology Life Quality Index |
| EASI | Eczema Area and Severity Index |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| IGA | Investigator Global Assessment |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| MID | Minimal important Difference |
| MMRM | Mixed Effect Model Repeat Measurement (gemischtes lineares Modell mit wiederholten Messungen) |
| MOS | Medical Outcome Study |
| NRI | Non-Response-Imputation |
| NRS | Numerical Rating Scale |
| PDE | Phosphodiesterase |
| POEM | Patient-Oriented Eczema Measure |
| PT | bevorzugter Begriff |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SAP | statistischer Analyseplan |
| SCORAD | SCORing Atopic Dermatitis |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse |
| SPI | Sleep Problem Index |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TCI | topische Calcineurininhibitoren |
| TCS | topische Glukokortikoide |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VAS | visuelle Analogskala |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abrocitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.01.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
|---|--|
| Abschnitt 2.1 | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.5 | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abrocitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.01.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abrocitinib im Vergleich mit Dupilumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abrocitinib^a

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b |
|---|--|
| mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c | Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI) |
| a. Abrocitinib kann allein oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei atopischer Dermatitis angewendet werden. b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Abrocitinib als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist. | |
| G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide | |

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt Dupilumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Abrocitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie JADE DARE. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Abrocitinib und Dupilumab. Die

Behandlungsdauer betrug 26 Wochen. Untersucht wurden Erwachsene mit seit mindestens 6 Monaten bestehender mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten entweder innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening für ≥ 4 aufeinanderfolgende Wochen unzureichend auf medikamentöse topische Therapien der atopischen Dermatitis angesprochen haben oder die Erkrankung der Patientinnen und Patienten erforderte innerhalb von 1 Jahr vor Studienbeginn eine systemische Therapie.

In den Abrocitinib-Arm wurden 362 Patientinnen und Patienten und in den Dupilumab-Arm 365 Patientinnen und Patienten randomisiert.

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten täglich 200 mg Abrocitinib. Eine Dosisanpassung gemäß Fachinformation je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit war in der Studie JADE DARE nicht erlaubt. Im Vergleichsarm wurde Dupilumab entsprechend der Fachinformation verabreicht. Während der gesamten Behandlungsdauer mussten die Patientinnen und Patienten in beiden Armen Emollienzen sowie an Stellen mit aktiven Läsionen medikamentöse topische Therapien anwenden. Im Folgenden wird, sofern nicht anders angegeben, als Intervention Abrocitinib und als Vergleichstherapie Dupilumab angegeben, auch wenn in der Studie JADE DARE in beiden Armen eine medikamentöse Hintergrundtherapie erfolgte.

Primäre Endpunkte der Studie waren die Verbesserung der Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) um ≥ 4 Punkte zu Woche 2 und der Eczema Area and Severity Index (EASI) 90 zu Woche 4. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie JADE DARE als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, Schmerz (Skin Pain NRS), Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]) sowie zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird jeweils als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Remission (EASI 100), Juckreiz (Peak Pruritus NRS), Schlafstörungen (Medical Outcome Study [MOS] Sleep Scale), patientenberichtete Symptomatik (Patient-Oriented Eczema Measure [POEM]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index [DLQI]) wird jeweils wegen des hohen und teilweise differenziellen Anteils ersetzter Werte als hoch bewertet. Da die Ergebnisse jedoch mit denen aus den Sensitivitätsanalysen, die der pU ebenfalls vorlegt, insgesamt konsistent sind, wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit nicht herabgestuft und es können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität traten im Abrocitinib-Arm 2 Todesfälle auf, im Dupilumab-Arm keiner. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik – Remission (EASI 100) und patientenberichtete Symptomatik (POEM 0–2)

Für die Endpunkte Remission (EASI 100) und patientenberichtete Symptomatik (POEM 0–2) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abrocitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber Dupilumab.

Symptomatik – Juckreiz (Peak Pruritus NRS), Symptomatik – Schlafstörungen (MOS Sleep Scale Sleep Problem Index [SPI] I und SPI II), Symptomatik – Schmerz (Skin Pain NRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Juckreiz (Peak Pruritus NRS 0–1), Schlafstörungen (MOS Sleep Scale SPI I und SPI II, jeweils Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Schmerz (Skin Pain NRS, MMRM-Analyse) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, MMRM-Analyse) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Abrocitinib und Dupilumab. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI 0–1

Für den DLQI 0–1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Abrocitinib und Dupilumab. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs), Infektionen, schwerwiegende Infektionen und Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt Infektionen über die in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aufgetretenen UEs und der Endpunkt schwerwiegende Infektionen über die in der genannten SOC aufgetretenen SUEs herangezogen.

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen, schwerwiegende Infektionen und Augenerkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Abrocitinib und Dupilumab. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen

höheren oder geringeren Schaden von Abrocitinib gegenüber Dupilumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Konjunktivitis (bevorzugter Begriff [PT], UEs)

Für den Endpunkt Konjunktivitis (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abrocitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Abrocitinib gegenüber Dupilumab.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Übelkeit (PT, UEs) und Akne (PT, UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Übelkeit (PT, UEs) und Akne (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abrocitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abrocitinib gegenüber Dupilumab.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Abrocitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Abrocitinib im Vergleich zu Dupilumab. Für die Endpunkte Remission und patientenberichtete Symptomatik zeigt sich jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Subgruppenanalysen zum Endpunkt Remission liegen nicht vor. Weiterhin liegt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß beim UE Konjunktivitis vor. Demgegenüber stehen jeweils Hinweise auf einen höheren Schaden jeweils mit beträchtlichem Ausmaß bei den UEs Erkrankungen des Nervensystems, Übelkeit und Akne.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Abrocitinib.

Tabelle 3: Abrocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--|
| mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b | Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI) | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Abrocitinib als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p> <p>c. Abrocitinib kann allein oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei atopischer Dermatitis angewendet werden. Daten zur alleinigen Anwendung liegen nicht vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einer ausschließlichen Monotherapie übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abrocitinib im Vergleich mit Dupilumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abrocitinib^a

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b |
|---|--|
| mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c | Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI) |
| a. Abrocitinib kann allein oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei atopischer Dermatitis angewendet werden. b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Abrocitinib als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist. | |
| G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide | |

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt Dupilumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Abrocitinib (Stand zum 16.11.2021)
- bibliografische Recherche zu Abrocitinib (letzte Suche am 16.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Abrocitinib (letzte Suche am 16.11.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Abrocitinib (letzte Suche am 16.11.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Abrocitinib (letzte Suche am 24.01.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab

| Studie | Studienkategorie | | | Verfügbare Quellen | | |
|------------------------------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie ^a (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat]) | Publikation (ja / nein [Zitat]) |
| B7451050 (JADE DARE ^c) | nein | ja | nein | ja [3,4] | ja [5,6] | nein |

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Abrocitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie JADE DARE und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Abrocitinib kann allein oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei atopischer Dermatitis angewendet werden. Im Folgenden wird, sofern nicht anders angegeben, als Intervention Abrocitinib und als Vergleichstherapie Dupilumab angegeben, auch wenn in der Studie JADE DARE in beiden Armen eine medikamentöse Hintergrundtherapie erfolgte (siehe dazu auch Abschnitt 2.3.2).

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|---|----------------------------|--|--|---|---|--|
| JADE DARE | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ^{b, c} , für die eine systemische Therapie infrage kommt ^d | Abrocitinib ^e (N = 362) Dupilumab ^e (N = 365) | Screening: 4 Wochen Behandlung: 26 Wochen Nachbeobachtung: 4 Wochen ^f | 143 ^g Studienzentren in: Australien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Finnland, Italien, Kanada, Lettland, Polen, Slowakei, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, USA 06/2020–07/2021 | primär: Verbesserung des Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte zu Woche 2, EASI 90 zu Woche 4 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. chronische AD mit Symptombeginn mindestens 6 Monate (vor dem 2. Amendment des Studienprotokolls vom 14.08.2020 mindestens 1 Jahr) vor Studienbeginn, die die Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka [7] erfüllt</p> <p>c. Laut Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn folgende Kriterien erfüllen: betroffene Körperoberfläche ≥ 10 %; IGA ≥ 3, EASI ≥ 16 und Peak Pruritus NRS ≥ 4.</p> <p>d. Laut Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten eines der folgenden Kriterien erfüllen: dokumentierte Vorgeschichte (innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) eines unzureichenden Ansprechens auf medikamentöse topische Therapien zur Behandlung der AD für ≥ 4 aufeinanderfolgende Wochen oder erhaltene systemische AD-Therapie innerhalb von 1 Jahr vor Studienbeginn.</p> <p>e. Während der gesamten Behandlungsdauer mussten die Patientinnen und Patienten in beiden Armen Emollienzien sowie an Stellen mit aktiven Läsionen medikamentöse topische Therapien anwenden (siehe Tabelle 7).</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten, die nicht an der doppelblinden Verlängerungsstudie B7451015 mit 100 mg oder 200 mg Abrocitinib teilnahmen</p> <p>g. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und Modul 5 des Dossiers. Die Angabe stammt aus dem Studienbericht.</p> <p>AD: atopische Dermatitis; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator Global Assessment; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|---|--|
| JADE DARE | Abrocitinib 200 mg/Tag, oral bis Woche 26 + Placebo s. c. an Tag 1, danach alle 2 Wochen bis Woche 24 (analog zu Dupilumab) | Dupilumab 600 mg s. c. an Tag 1, danach 300 mg s. c. alle 2 Wochen bis Woche 24 + Placebo oral, 1-mal täglich bis Woche 26 (analog zu Abrocitinib) |
| <p>Hintergrundtherapie^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Emollienzien mit oder ohne aktive Inhaltsstoffe oder andere Additiva (z. B. Hyaluronsäure, Urea, Ceramide oder Filaggrin-Abbauprodukte), mindestens 2-mal täglich während der gesamten Studiendauer ▪ ab Tag 1: TCS 1-mal täglich an Stellen mit aktiven Läsionen^b: Verwendung mittelstark wirksamer TCS; an Stellen mit dünner Haut (z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereich) oder an Stellen, bei denen eine kontinuierliche Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS als nicht ausreichend sicher betrachtet wird, Verwendung schwach wirksamer TCS (oder ggf. Verwendung von TCI oder PDE4-Inhibitoren). <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei kontrollierten Läsionen (läsionsfreies oder beinahe läsionsfreies Hautbild) TCS 1-mal täglich für weitere 7 Tage, dann Absetzen der TCS ▫ bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit mittelstark oder schwach wirksamen TCS ▫ bei dokumentierter Intoleranz nach erfolglosem Therapiewechsel Absetzen der medikamentösen Hintergrundtherapie <p>Anpassung der Studienbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassung erlaubt ▪ Unterbrechung der oral verabreichten Medikation für ≤ 28 Tage und ≤ 2 aufeinanderfolgende Dosen der s. c. verabreichten Medikation nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische JAK-Inhibitoren ▪ IL-4- oder IL-13-Antagonisten (z. B. Dupilumab, Lebrikizumab oder Tralokinumab) ▪ Biologika ab 12 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger andauerte) vor Studienbeginn ▪ Lebendimpfstoffe ab 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ orale immunsuppressive Therapie^c (z. B. mit Glukokortikoiden oder Ciclosporin) ab 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger andauerte) vor Studienbeginn ▪ Induktoren von CYP2C9 und CYP2C19 ab 2 Wochen plus 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn, Inhibitoren ab 1 Woche oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger andauerte) vor Studienbeginn ▪ Fototherapie, regelmäßiger Solariumbesuch (> 2-mal pro Woche) oder pflanzliche Arzneimittel mit potenzieller oder erwiesener Wirkung bei AD ab 4 Wochen vor Studienbeginn <p>Erlaubte Begleitbehandlung^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rescuetherapie^d: stark wirksame TCS gemäß Tabelle IV in Eichenfield et al. [8] für maximal 2 Wochen, systemische Glukokortikoide für maximal 10 Tage oder andere systemische Therapien gemäß Sidbury et al. [9], wenn dies nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers notwendig war ▪ orale Antihistaminika | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--------------|-----------|
| a. nicht direkt vom Sponsor bzw. dem Studienzentrum gestellt b. Wurden solche Therapien bereits vor Studienbeginn verabreicht, konnten diese beibehalten bzw. nach festgelegtem Schema deeskaliert werden. c. Systemische AD-Therapien waren im Rahmen der sogenannten Rescuetherapie erlaubt. d. möglich nach Woche 4 bei Patientinnen und Patienten mit intolerablen Symptomen nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes; für die Dauer der Einnahme einer systemischen Rescuetherapie musste die Studienmedikation unterbrochen werden. Bei einer topischen Rescuetherapie wurde die Studienmedikation fortgeführt. | | |
| AD: atopische Dermatitis; CYP: Cytochrom P450; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; PDE: Phosphodiesterase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide | | |

Studiendesign

Studiendesign, Patientenpopulation und Interventionen

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Abrocitinib und Dupilumab. Die Behandlungsdauer betrug 26 Wochen. Im Anschluss bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an einer doppelblinden Verlängerungsstudie [10] mit 100 mg oder 200 mg Abrocitinib teilzunehmen.

In der Studie JADE DARE wurden Erwachsene mit seit mindestens 6 Monaten bestehender chronischer atopischer Dermatitis untersucht. Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand folgender Kriterien zu Studienbeginn definiert: betroffene Körperoberfläche $\geq 10\%$; Investigator Global Assessment (IGA) ≥ 3 , Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 und Juckreiz mit einem Score von ≥ 4 auf der Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Schweregraddefinition über die betroffene Körperoberfläche, den IGA und den EASI als eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis gewertet.

Für eine Studienteilnahme mussten die Patientinnen und Patienten weiterhin entweder innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening für ≥ 4 aufeinanderfolgende Wochen unzureichend auf medikamentöse topische Therapien der atopischen Dermatitis angesprochen haben oder die Erkrankung der Patientinnen und Patienten erforderte innerhalb von 1 Jahr vor Studienbeginn eine systemische Therapie. Wie ein unzureichendes Ansprechen definiert war, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Studienarmen randomisiert zugeteilt. Der Stratifizierungsfaktor war hierbei der Schweregrad der Erkrankung (IGA 3, IGA 4). In den Abrocitinib-Arm wurden 362 Patientinnen und Patienten und in den Dupilumab-Arm 365 Patientinnen und Patienten randomisiert.

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten täglich 200 mg Abrocitinib. Dies entspricht sowohl der empfohlenen Anfangsdosis bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahren als auch der Tageshöchstdosis [11]. Gemäß Fachinformation kann die Dosis je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit verringert oder erhöht werden. Weiterhin sollte für die Erhaltungstherapie die niedrigste wirksame Dosis in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung gemäß Fachinformation je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit war in der Studie JADE DARE jedoch nicht erlaubt. Eine Unterbrechung der Therapie mit Abrocitinib für bis zu 28 Tage war möglich, falls die Prüffärztin / der Prüfarzt dies als sinnvoll erachtete. Es gibt keine klaren Kriterien für den Zeitpunkt einer Therapieanpassung insbesondere nach Therapieansprechen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass innerhalb einer Behandlungsdauer von 26 Wochen wie in der Studie JADE DARE in der Regel noch keine umfangreichen Dosisanpassungen notwendig sind. Daher bleibt die Einschränkung der fehlenden Möglichkeit einer Dosisanpassung für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz. Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren laut Fachinformation als Anfangsdosis 100 mg eingesetzt werden soll. Damit erhielten die Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre in der Studie JADE DARE nicht die zulassungskonforme Anfangsdosis für diese Altersgruppe. Da allerdings mit 6 % nur ein geringer Anteil im Interventionsarm ≥ 65 Jahre alt war (siehe auch Tabelle 8), hat auch diese Abweichung von der Fachinformation keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung. Im Vergleichsarm wurde Dupilumab entsprechend der Fachinformation verabreicht [12].

Primäre Endpunkte der Studie waren die Verbesserung der Peak Pruritus NRS um ≥ 4 Punkte zu Woche 2 und der EASI 90 zu Woche 4. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Hintergrundtherapie und Rescuetherapie

Während der gesamten Behandlungsdauer mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 2-mal täglich Emollienzen anwenden. An Stellen mit aktiven Läsionen wurden 1-mal täglich mittelstark wirksame topische Glukokortikoide (TCS) oder auf Stellen mit Unverträglichkeit oder dünner Haut schwach wirksame TCS, topische Calcineurininhibitoren (TCI) oder Phosphodiesterase(PDE)4-Inhibitoren angewendet. Wurden solche Therapien bereits vor Studienbeginn verabreicht, konnten diese fortgeführt werden. Die Hintergrundtherapie mit TCS, TCI oder ggf. PDE4-Inhibitoren wurde nach festgelegtem Schema deeskaliert bzw. reinitiiert (siehe Tabelle 7). Über 90 % der Patientinnen und Patienten erhielten TCS, dabei wurden mittelstark wirksame TCS im Abrocitinib-Arm weniger häufig eingesetzt (66 %) als im Vergleichsarm (76 %). TCI wurden in beiden Armen bei rund 20 % der Patientinnen und Patienten, PDE4-Inhibitoren nur sehr selten (ca. 1 % in beiden Armen). Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie lange die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf mit Abrocitinib oder Dupilumab jeweils als Monotherapie, also ohne topische medikamentöse Hintergrundtherapie, behandelt wurden.

Eine Therapieeskalation (vom pU als Rescuetherapie bezeichnet) mit stark wirksamen TCS, systemischen Glukokortikoiden oder anderen systemischen Therapien gemäß Sidbury et al. [9]

konnte nach Woche 4 erfolgen, wenn dies nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers notwendig war. In der Studie JADE DARE erhielten nur wenige Patientinnen und Patienten eine Rescuetherapie. Sowohl im Abrocitinib-Arm als auch im Dupilumab-Arm erhielten jeweils 12 (3,3 %) Patientinnen und Patienten eine topische Rescuetherapie. Gemäß den vorliegenden Unterlagen wurden auch sehr stark wirksame TCS eingesetzt. Eine systemische Rescuetherapie wurde 4 (1,1 %) Patientinnen und Patienten im Abrocitinib-Arm und 2 (0,5 %) im Dupilumab-Arm verabreicht. Für die Dauer der Einnahme einer systemischen Rescuetherapie musste die Studienmedikation unterbrochen werden. Bei einer topischen Rescuetherapie wurde die Studienmedikation fortgeführt. Nach Gabe einer Rescuetherapie erfolgten weiterhin Endpunkterhebungen.

Eignung der Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie

Die Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur deutschen Leitlinie Neurodermitis [13] enthält die Checkliste „Indikationsstellung zur antientzündlichen systemischen Therapie bei Erwachsenen“. Laut dieser sind Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie geeignet, wenn sowohl ein relevanter objektiver Schweregrad (z. B. ermittelt anhand des EASI-Score > 15 oder der betroffenen Körperoberfläche > 10 %), eine relevante subjektive Belastung (anhand des Fragebogens Dermatology Life Quality Index [DLQI] zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [DLQI > 10], des Juckreizes [> 6 auf einer visuellen Analogskala [VAS] oder NRS von 0 bis 10] oder relevanter Störung des Nachtschlafs aufgrund von Juckreiz / Ekzem) und ein fehlendes Therapieansprechen vorliegt. In der europäischen Leitlinie werden hingegen keine stringenten subjektiven Kriterien bezüglich der Indikationsstellung zur systemischen Therapie gefordert [14,15].

Der relevante objektive Schweregrad sowie das fehlende Therapieansprechen sind bereits durch die Einschlusskriterien der Studie JADE DARE erfüllt, da zu Studienbeginn ein EASI-Score ≥ 16 vorliegen musste und die Patientinnen und Patienten für den Studieneinschluss entweder unzureichend auf topische Therapien der atopischen Dermatitis angesprochen haben oder bereits systemische Therapien erhalten haben mussten. So wurde die eine Hälfte der Patientinnen und Patienten innerhalb von 1 Jahr vor Studienbeginn mit einer systemischen Therapie behandelt. Vor allem systemische Glukokortikoide kamen dabei zum Einsatz. Etwa die andere Hälfte der Patientinnen und Patienten hatte innerhalb eines Jahres vor der ersten geplanten Gabe der Studienmedikation ausschließlich eine topische Therapie erhalten, darunter überwiegend TCS mit unbekannter Wirkstärke (siehe Tabelle 9). Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf topische Therapien war. Gemäß den Einschlusskriterien ist jedoch davon auszugehen, dass hiervon zumindest die ca. 50 % der Patientinnen und Patienten mit ausschließlich topischer Vortherapie innerhalb eines Jahres vor der ersten geplanten Gabe der Studienmedikation umfasst sind, wobei unklar ist wie das unzureichende Ansprechen in der Studie JADE DARE definiert war. Für die Patientinnen und Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn eine systemische Therapie erhielten, wird ebenfalls von einem unzureichenden Ansprechen auf topische Therapien bzw. fehlender Eignung für diese ausgegangen.

Zur Beurteilung der relevanten subjektiven Belastung werden gemäß der oben genannten Checkliste 3 Kriterien genannt: DLQI > 10, Juckreiz > 6 auf einer VAS oder NRS von 0 bis 10 oder eine relevante Störung des Nachtschlafs aufgrund von Juckreiz / Ekzem. Da für die Störung des Nachtschlafs kein konkreter Schwellenwert genannt wird, wird dieses Kriterium im Folgenden nicht weiter betrachtet. In der Studie JADE DARE haben nach eigenen Berechnungen basierend auf Mittelwerten und Standardabweichungen unter Annahme einer Normalverteilung in der Studienpopulation über 65 % der Patientinnen und Patienten einen DLQI \geq 11 zu Studienbeginn. Über 70 % der Patientinnen und Patienten haben zu Studienbeginn einen Peak Pruritus \geq 7 (siehe Tabelle 8). Es wird davon ausgegangen, dass die Patientenpopulation mit einem DLQI \geq 11 und die mit einem Peak Pruritus \geq 7 nicht vollständig überlappen und somit bei mindestens 80 % der Studienpopulation das Kriterium der relevanten subjektiven Belastung ebenfalls erfüllt ist.

Insgesamt wird damit davon ausgegangen, dass für die Studienpopulation der Studie JADE DARE eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Abrocitinib N ^a = 362 | Dupilumab N ^a = 365 |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|
| JADE DARE | | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 37 (15) | 36 (13) |
| Altersgruppe, n (%) | | |
| < 65 Jahre | 341 (94) | 354 (97) |
| \geq 65 Jahre | 21 (6) | 11 (3) |
| Geschlecht [w / m], % | 47 / 53 | 44 / 56 |
| Abstammung, n (%) | | |
| kaukasisch | 269 (74) | 248 (68) |
| schwarz oder afroamerikanisch | 25 (7) | 26 (7) |
| asiatisch | 62 (17) | 83 (23) |
| andere | 2 (1) ^b | 3 (1) ^b |
| nicht berichtet | 4 (1) | 5 (1) |
| Region, n (%) | | |
| Vereinigte Staaten / Kanada / Australien | 177 (49) | 195 (53) |
| Europa | 150 (41) | 132 (36) |
| Asien | 17 (5) | 19 (5) |
| Lateinamerika | 18 (5) | 19 (5) |
| Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD) | 24,2 (14,1) | 24,1 (14,1) |

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Abrocitinib N ^a = 362 | Dupilumab N ^a = 365 |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|
| IGA, n (%) | | |
| 3 (moderat) | 216 (60) | 220 (60) |
| 4 (schwer) | 146 (40) | 145 (40) |
| EASI | | |
| MW (SD) | 28,1 (11,5) | 28,1 (11,9) |
| Median [Q1; Q3] | 24,5 [19,4; 33,6] | 24,5 [19,2; 33,5] |
| betroffene Körperoberfläche (%) | | |
| MW (SD) | 42,5 (19,9) | 42,6 (21,3) |
| Median [Q1; Q3] | 39,0 [27,0; 55,0] | 36,0 [26,0; 55,0] |
| Peak Pruritus NRS | | |
| MW (SD) | 7,4 (1,6) | 7,4 (1,6) |
| Median [Q1; Q3] | 8,0 [7,0; 8,0] | 7,0 [6,0; 9,0] |
| NRS 4-6, n (%) | 83 (23) | 105 (29) |
| NRS ≥ 7, n (%) | 274 (76) | 259 (71) |
| SCORAD | | |
| MW (SD) | 67,8 (12,8) | 66,8 (12,7) |
| Median [Q1; Q3] | 66,4 [58,9; 76,8] | 65,2 [58,0; 75,1] |
| DLQI | | |
| MW (SD) | 14,0 (6,8) | 14,2 (6,3) |
| Median [Q1; Q3] | 14,0 [9,0; 19,0] | 14,0 [9,0; 19,0] |
| POEM | | |
| MW (SD) | 20,4 (5,8) | 20,9 (5,3) |
| Median [Q1; Q3] | 21,0 [17,0; 25,0] | 21,0 [18,0; 25,0] |
| Therapieabbruch ^c , n (%) | 35 (9,7) | 31 (8,5) |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Häufigste Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Randomisierten): Widerruf der Einwilligungserklärung (11 [3,0 %] vs. 11 [3,0 %] Patientinnen und Patienten), UEs (inkl. Tod) (12 [3,3 %] vs. 9 [2,5 %] Patientinnen und Patienten); in Modul 5 des Dossiers liegen daneben auch Angaben zum Studienabbruch wegen UEs vermutlich inkl. Tod (12 [3,3 %] vs. 9 [2,5 %] Patientinnen und Patienten) sowie zum Therapieabbruch wegen UEs bei gleichzeitiger Studienfortsetzung (0 [0 %] vs. 1 [0,3 %] Patientinnen und Patienten) vor. Damit wären 12 [3,3 %] vs. 10 [2,7 %] Therapieabbrüche wegen UEs zu erwarten.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator Global Assessment; m: männlich; MW: Mittelwert; Max.: Maximum; Min.: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p> | | |

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinreichend ausgewogen.

Die Patientinnen und Patienten waren in beiden Studienarmen im Mittel 37 bzw. 36 Jahre alt und mehrheitlich kaukasischer Abstammung. Etwas weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten waren Frauen. Die mittlere Krankheitsdauer der atopischen Dermatitis lag bei etwa 24 Jahren.

Entsprechend der Einteilung des Schweregrads nach EASI und SCORAD lag bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten überwiegend eine schwere Krankheitsausprägung vor [16]. Nach der Einteilung des Schweregrads entsprechend dem IGA war die Krankheitsausprägung in beiden Behandlungsgruppen zu 60 % mittelschwer. Der Großteil der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen bewertete den Juckreiz zu Studienbeginn auf der Peak Pruritus NRS ≥ 7 .

Der Anteil an Therapieabbrüchen lag in beiden Behandlungsgruppen unter 10 %. Angaben zu Studienabbrüchen liegen nicht vor.

Tabelle 9 zeigt die Vortherapien der Patientinnen und Patienten in der Studie JADE DARE.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (Vortherapie) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab

| Studie Charakteristikum Kategorie | Abrocitinib N = 362 | Dupilumab N = 365 |
|--|-------------------------|----------------------|
| JADE DARE | | |
| jegliche Vortherapie der AD | 360 (99,4) ^a | 365 (100) |
| ausschließlich topische Vortherapie ^b , n (%) | 188 (51,9) | 189 (51,8) |
| schwach bis mittelstark wirksame TCS (Klasse III–VII ^c) | 25 (6,9) | 17 (4,7) |
| stark wirksame TCS (Klasse I–II ^c) | 20 (5,5) | 22 (6,0) |
| TCS unbekannter Wirkstärke | 137 (37,8) | 148 (40,5) |
| Crisaborol | 9 (2,5) | 3 (0,8) |
| TCI | 60 (16,6) | 50 (13,7) |
| topische JAK-Inhibitoren | 2 (0,6) | 1 (0,3) |
| systemische Vortherapie ^d | 172 (47,5) | 176 (48,2) |
| nicht biologische Wirkstoffe | 164 (45,3) | 168 (46,0) |
| Glukokortikoide | 139 (38,4) | 136 (37,3) |
| Ciclosporin | 39 (10,8) | 50 (13,7) |
| andere nicht biologische Wirkstoffe | 30 (8,3) | 37 (10,1) |
| biologische Wirkstoffe | 8 (2,2) | 8 (2,2) |
| medizinische Prozeduren, n (%) | | |
| PUVA | 4 (1,1) | 1 (0,3) |
| Fototherapie | 8 (2,2) | 10 (2,7) |
| UV-Lichttherapie | 25 (6,9) | 22 (6,0) |
| a. eigene Berechnung b. topische Vortherapien innerhalb eines Jahres vor der ersten geplanten Gabe der Studienmedikation. c. Klassifikation gemäß Eichenfield et al. [8] d. jegliche systemische Vortherapie in der Krankengeschichte der Patientinnen und Patienten vor der ersten geplanten Gabe der Studienmedikation AD: atopische Dermatitis; JAK: Januskinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UV: Ultraviolett | | |

Die Behandlungsgruppen der Studie JADE DARE waren hinsichtlich der verabreichten Vortherapien ausgewogen, zur weiteren Einordnung der Angaben siehe oben.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen | | | |
| JADE DARE | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie JADE DARE als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie JADE DARE unter anderem in Deutschland und primär westlichen Industrieländern an Patientinnen und Patienten mit größtenteils kaukasischer Abstammung durchgeführt wurde. Zudem verweist der pU auf die Subgruppenanalysen nach Abstammung und Region im Modul 4 A, denen zufolge keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vorliegen würden, sodass von der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie JADE DARE auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden könne.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik – Remission (erhoben mittels EASI 100)
 - Symptomatik – Juckreiz (erhoben mittels Peak Pruritus NRS)
 - Symptomatik – Schlafstörungen (erhoben mittels Medical Outcome Study [MOS] Sleep Scale)
 - Symptomatik – Schmerz (erhoben mittels Skin Pain NRS)
 - patientenberichtete Symptomatik (erhoben mittels Patient-Oriented Eczema Measure [POEM])
 - Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels DLQI)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Infektionen (Systemorganklasse [SOC] Infektionen und parasitäre Erkrankungen, UEs)
 - schwerwiegende Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SUEs)
 - Konjunktivitis (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - Augenerkrankungen (SOC, UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------|--|--|---|---------------------------------------|--|--------------------------------|---|------------------|--------------------------------|-------------------------------------|---|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--|
| | Gesamtmortalität | Symptomatik – Remission (EASI 100 ^a) | Symptomatik – Juckreiz (Peak Pruritus NRS) | Symptomatik – Schlafstörungen (MOS Sleep Scale) | Symptomatik – Schmerz (Skin Pain NRS) | Patientenberichtete Symptomatik (POEM) | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) | SUE ^b | Abbruch wegen UEs ^b | Infektionen (SOC, UEs) ^c | Schwerwiegende Infektionen (SOC, SUEs) ^c | Konjunktivitis (PT, UEs) | Augenerkrankungen (SOC, UEs) | Weitere spezifische UEs ^d | |
| JADE DARE | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | |
| <p>a. Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn</p> <p>b. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Dermatitis atopisch); im Anhang 4-G des Dossiers sind die Ergebnisse zu UEs und SUEs jeweils ohne Progressionsereignisse dargestellt. Es liegt jedoch keine Angabe dazu vor, welche Ereignisse dabei nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>c. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Übelkeit (PT, UEs) und Akne (PT, UEs).</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MOS: Medical Outcome Study; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: bevorzugter Begriff;</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |

Anmerkungen zu Endpunkten

Präspezifikation einiger Auswertungen unklar

Insbesondere beim Vorgehen zum Heranziehen von Responderanalysen unter Verwendung einer Minimal important Difference (MID) gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [17] ist die Kenntnis um die Präspezifikation der jeweiligen Auswertung notwendig. Aus den vorliegenden Unterlagen geht dies nicht für jede Auswertung hervor (siehe unten). Einige Auswertungen sind weder im Studienprotokoll noch in Version 1 des statistischen Analyseplans (SAP) vom 17.01.2020, sondern ausschließlich als zusätzliche Analysen in Version 2 des SAP vom 21.07.2021 aufgeführt. Die letzte Visite der letzten Patientin oder des letzten Patienten war am 13.07.2021 und damit vor der Datierung der Version 2 des SAP. Zudem liegen keine Angaben dazu vor, wann der Datenbankschluss erfolgt ist. Somit ist für diese Auswertungen unklar, ob diese präspezifiziert waren. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird aufgrund der Unklarheit davon ausgegangen, dass diese post hoc spezifiziert wurden.

Symptomatik – EASI

Der EASI ist ein Instrument, welches zur objektiven Erhebung des Schweregrades der atopischen Dermatitis eingesetzt wird [18]. Dabei bewertet der Arzt die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut mit einem Symptomwert zwischen 0 (keine Symptome) und 3 (schwere Symptome) und schätzt zusätzlich den Anteil der betroffenen Körperoberfläche prozentual zur Gesamtkörperoberfläche. Daraus wird bei unterschiedlicher Gewichtung der verschiedenen Werte ein Gesamtscore errechnet, welcher Werte zwischen 0 und 72 erreichen kann. Höhere Werte bedeuten ein schwereres Krankheitsbild.

Für die vorliegende Bewertung wird der EASI 100 zu Woche 26 herangezogen. EASI 100 bedeutet eine vollständige Remission der äußerlichen Anzeichen einer Dermatitis (d. h. Reduktion auf einen Scorewert von 0). Der pU stellt die Ergebnisse des EASI 100 in Modul 4 A nicht dar, sondern zieht zur Ableitung des Zusatznutzens den EASI 75 und den EASI 90 (eine 75%ige beziehungsweise 90%ige Reduktion des EASI-Ausgangswertes [Response]) zu Woche 26 heran. Die Ergebnisse zu diesen Auswertungen werden in Anhang B ergänzend dargestellt.

Symptomatik – SCORAD

Der SCORAD ist ein etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis [19-21]. Dabei bewertet der Arzt das flächenhafte Ausmaß der Hautveränderungen und beurteilt die Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome der atopischen Dermatitis auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 3 (schwere Symptome). Zusätzlich werden die durchschnittliche Schwere der beiden Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) durch die Patientinnen und Patienten bewertet. Daraus wird bei unterschiedlicher Gewichtung der verschiedenen Komponenten ein Gesamtscore errechnet, welcher Werte zwischen 0 und 103 annehmen kann. Höhere Werte bedeuten ein schwereres Krankheitsbild.

Eine Einschätzung der klinischen Relevanz der Änderungen im SCORAD-Gesamtscore ist aufgrund der Gestaltung des Instruments schwierig. Daher ist die Betrachtung des SCORAD 100 (d. h. Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn) notwendig. Die Auswertung des SCORAD 100 war in der Studie JADE DARE nicht geplant, der pU legt auch keine post hoc spezifizierte Auswertung des SCORAD 100 vor. Für die im SCORAD-Gesamtscore enthaltenen Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz liegen in der Studie JADE DARE zudem separate Auswertungen vor (siehe unten).

Der SCORAD 75 und der SCORAD 90 (eine 75%ige beziehungsweise 90%ige Reduktion des SCORAD-Ausgangswertes [Response]) zu Woche 26 werden in Anhang B ergänzend dargestellt.

Symptomatik – Juckreiz (Peak Pruritus NRS und SCORAD VAS)

Der pU legt in Modul 4 A zum Juckreiz Ergebnisse aus der Erhebung mittels Peak Pruritus NRS und SCORAD-VAS für Juckreiz, jeweils zu Woche 26, vor.

Die Peak Pruritus NRS ist ein Selbsterhebungsinstrument zur Ermittlung des maximalen Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden [22]. Die Erfassung erfolgt mittels einer numerischen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). Die Erhebung des Juckreizes über die Peak Pruritus NRS erfolgte in der Studie JADE DARE täglich über ein elektronisches Patiententagebuch. Die SCORAD VAS für Juckreiz erfasst den aufgetretenen Juckreiz innerhalb der letzten 3 Tage oder Nächte.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Operationalisierung Peak Pruritus NRS 0–1 zu Woche 26, herangezogen. Dies bedeutet, dass keine bzw. eine sehr geringe Symptomlast vorliegt. Damit wird die Abwesenheit von Juckreiz als anzustrebendes und mit den systemischen kontinuierlichen Therapien Abrocitinib bzw. Dupilumab grundsätzlich auch erreichbares Therapieziel besser abgebildet als das vom pU herangezogene Responsekriterium einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 26.

Für die SCORAD VAS für Juckreiz liegt im Gegensatz zur Peak Pruritus NRS keine Auswertung vor, die eine (fast vollständige) Abwesenheit von Juckreiz abbildet. Daher wird die SCORAD VAS für Juckreiz in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Unabhängig davon wurde die Auswertung zur Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der SCORAD VAS zu Woche 26 post hoc spezifiziert, wobei das Responsekriterium $> 15\%$ der Skalenspannweite entspricht. Gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [17] werden post hoc spezifizierte Analysen allerdings nur mit einem Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite berücksichtigt.

Symptomatik – Schlafstörungen (MOS Sleep Scale und SCORAD VAS)

Der pU legt in Modul 4 A zu Schlafstörungen Ergebnisse aus der Erhebung mittels MOS Sleep Scale und SCORAD VAS für Schlafstörungen vor.

Bei der MOS-Sleep Scale handelt es sich um ein Instrument mit insgesamt 12 Items zur Erfassung der Schlafqualität. In der Studie JADE DARE wurde die Version eingesetzt, die die Schlafqualität innerhalb der vergangenen 4 Wochen abfragt. Der pU legt Auswertungen zum Sleep Problem Index (SPI) I und II vor. Der SPI I wird basierend auf 6 Items berechnet, der SPI II darüber hinaus basierend auf 3 weiteren Items. Aus den Items des Fragebogens können 5 weitere Skalen errechnet werden, die zugehörigen Items sind jedoch größtenteils auch von den beiden Indices umfasst [23]. Die Items und die Skalen umfassen jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100 [24], wobei ein höherer Wert größere Schlafprobleme bedeutet. Der pU legt in Modul 4 A für den SPI I und II Responderanalysen zur Verbesserung um > 15 Punkte vor.

Die SCORAD VAS für Schlaflosigkeit erfasst die Schlaflosigkeit innerhalb der letzten 3 Tage oder Nächte. Für die SCORAD-VAS zu Schlafstörungen zieht der pU für die Ableitung des Zusatznutzens Auswertungen zur Verbesserung um ≥ 2 Punkte heran.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur MOS Sleep Scale herangezogen. Die Auswertungen zur SCORAD VAS für Schlafstörungen werden nicht eingeschlossen, da der Fragebogen MOS-Sleep Scale Schlafstörungen umfassender abbildet als

eine einzige Frage (SCORAD VAS). Unabhängig davon ist die vom pU für die SCORAD VAS vorgelegte Auswertung zur Verbesserung um ≥ 2 Punkte nicht relevant, da das Responsekriterium $> 15\%$ der Skalenspannweite entspricht und davon ausgegangen wird, dass die Auswertung post hoc spezifiziert wurde (siehe oben). Gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [17] werden post hoc spezifizierte Analysen allerdings nur mit einem Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite berücksichtigt.

Symptomatik – Schmerz (Skin Pain NRS)

Die Skin Pain NRS ist ein Selbsterhebungsinstrument zur Ermittlung des maximalen Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden [25]. Die Erfassung erfolgt mittels einer numerischen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Analysen mittels gemischtem linearem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) herangezogen. Die Auswertung zur Verbesserung um ≥ 4 Punkte wird nicht berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass die Auswertung post hoc spezifiziert wurde (siehe oben) und das Responsekriterium $> 15\%$ der Skalenspannweite entspricht. Gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [17] werden post hoc spezifizierte Analysen allerdings nur mit einem Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite berücksichtigt.

Patientenberichtete Symptomatik (POEM)

Der POEM ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis [21,26,27]. In dem Fragebogen wird die Häufigkeit des Auftretens 7 verschiedener Symptome (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut) der atopischen Dermatitis innerhalb der vorangegangenen Woche erfasst. Die Häufigkeit wird anhand einer Likert-Skala erhoben (0 [kein Tag], 1 [1 bis 2 Tage], 2 [3 bis 4 Tage], 3 [5 bis 6 Tage], 4 [jeder Tag]). Es wird ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 0 und 28 annehmen kann. Höhere Werte bedeuten eine häufigere Symptomatik.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Operationalisierung POEM 0–2 zu Woche 26 herangezogen. Dies bedeutet, dass keine bzw. eine sehr geringe Symptomlast vorliegt. Der pU zieht zusätzlich die Auswertung zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte heran.

Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Der pU gibt in Modul 4 A an, die Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten darzustellen, die zu Woche 26 eine Verbesserung (Reduktion) des Wertes des EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn erreichen. Da niedrigere Werte allerdings einen schlechteren Gesundheitszustand bedeuten, ist auf Basis der Angaben des pU in Modul 4 A davon auszugehen, dass es sich bei der vorgelegten Auswertung um die Verschlechterung des Gesundheitszustandes handelt. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verbesserung des

Gesundheitszustandes relevant. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung die ebenfalls vom pU vorgelegten Analysen mittels MMRM zur EQ-5D VAS herangezogen.

Nebenwirkungen

Für die UEs und für die SUEs legt der pU Auswertungen vor, bei denen Ereignisse, die seines Erachtens als Symptome bzw. Verschlechterung der Symptome (Progression) der Grunderkrankung zu sehen waren, unberücksichtigt bleiben. Diese Auswertungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen, da keine Angaben dazu vorliegen, welche Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Aus inhaltlicher Sicht wären für die Nutzenbewertung grundsätzlich Analysen ohne die aufgetretenen Ereignisse im PT Dermatitis atopisch sinnvoll. Da jedoch in der vorliegenden Datensituation im PT Dermatitis atopisch nur vereinzelt Ereignisse auftraten, die als SUE gewertet wurden oder zum Abbruch führten, sind die vorliegenden Auswertungen zu SUEs und Abbruch wegen UEs ausreichend interpretierbar und für die Nutzenbewertung geeignet.

Anmerkungen zur statistischen Methodik und zu Effektmaßen

Für die Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM 0–2), Schlafstörungen (MOS Sleep Scale) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0–1) werden die vom pU vorgelegten Responderanalysen zu Woche 26, in der Werte nach Therapieabbruch oder nach Rescuetherapie sowie fehlende Werte mittels Non-Response-Imputation (NRI) ersetzt wurden, herangezogen. Das relative Risiko (inklusive Konfidenzintervall und statistischem Test) hat der pU mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt, wobei die Stratifizierung bezüglich Krankheitsschwere zu Studienbeginn (IGA = 3 vs. IGA = 4) berücksichtigt wurde.

Abweichend vom Vorgehen des pU wäre eine Auswertung vorzuziehen, in der ausschließlich fehlende Werte ersetzt werden. So fanden nach Rescuetherapie weiterhin Endpunkterhebungen statt (siehe Abschnitt 2.3.2). Nach Therapieabbruch war neben der Erhebung direkt nach Abbruch noch eine weitere Erhebung nach 4 Wochen geplant.

Zudem ist ein grundsätzliches Problem eines Ersetzungsverfahrens wie der NRI, dass durch die Vergrößerung des Stichprobenumfangs die Präzision der resultierenden Effektschätzung tendenziell erhöht wird, obwohl durch die Ersetzung der fehlenden Werte die Unsicherheit eher zunimmt. Diese erhöhte Unsicherheit kann durch die Schätzung der fehlenden Werte mittels modifizierter Varianzschätzung von Higgins [28] berücksichtigt werden.

Daher wurde für die oben genannten Endpunkte, aber auch für ergänzend dargestellte Operationalisierungen (siehe Anhang B), eine eigene Berechnung vorgenommen. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen konnte jeweils die Anzahl von Respondern bei Patientinnen und Patienten mit vorliegender Erhebung nach Rescuetherapie bestimmt werden; für Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch war dies nicht möglich, da entsprechende Informationen nicht vorliegen. D. h. es wurden nur Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte mittels NRI ersetzt. Zudem wurde die genannte Varianzkorrektur angewendet. Aufgrund der jeweiligen qualitativen und quantitativen Konsistenz der eigenen Auswertung mit der oben beschriebenen Auswertung des pU wurden die Ergebnisse des pU für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei den Endpunkten Remission (EASI 100) und Juckreiz (Peak Pruritus NRS 0–1) wurden auf Basis von Angaben aus den Studienunterlagen eigene Auswertungen zu Woche 26 vorgenommen. Hierbei wurden Werte nach Therapieabbruch oder nach Rescuetherapie sowie fehlende Werte ebenfalls mittels NRI ersetzt. Bei der Auswertung wurde jedoch die beschriebene Varianzkorrektur angewandt.

Für die Endpunkte Schmerz (Skin Pain NRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden die vom pU vorgelegten Analysen mittels MMRM (mit den Faktoren Behandlung und Visite, dem Interaktionsterm Visite x Behandlung sowie dem jeweiligen Wert zu Studienbeginn und der Krankheitsschwere zu Studienbeginn als Kovariaten) herangezogen. Auch in diese Auswertung flossen erhobene Werte nach Therapieabbruch oder nach Rescuetherapie nicht ein. Das jeweils herangezogene Ergebnis stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen seit Studienbeginn zu Woche 26 dar.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden ebenfalls die vorgelegten relativen Risiken (inklusive Konfidenzintervall und statistischem Test) herangezogen. Hierfür hat der pU die entsprechende Auswertung unstratifiziert vorgenommen.

Anmerkungen zu Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden.

Zu allen für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU neben der von ihm als Hauptanalyse bezeichneten Responderanalyse zu Woche 26, in der Werte nach Therapieabbruch oder nach Rescuetherapie sowie fehlende Werte mittels NRI ersetzt wurden, jeweils 3 weitere Responderanalysen vor:

- Auswertung der beobachteten Fälle zu Woche 26, bei der beobachtete Werte nach Rescuetherapie als fehlend betrachtet wurden; der Umgang mit möglicherweise nach Therapieabbruch beobachteten Werten wird nicht beschrieben
- Auswertung zu Woche 26, bei der beobachtete Werte nach Rescuetherapie berücksichtigt wurden und bei Patientinnen und Patienten nach Therapieabbruch eine Non-Response-Imputation erfolgte
- Auswertung zu Woche 26 unter Verwendung der Multiple Imputation; beobachtete Werte nach Rescuetherapie wurden berücksichtigt, nach Therapieabbruch nicht

Darüber hinaus legt der pU MMRM-Auswertungen der Veränderung seit Studienbeginn für alle Erhebungszeitpunkte vor. Bei den Endpunkten Schmerz (Skin Pain NRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden diese Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, siehe oben.

Neben den in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen legt der pU für einige Instrumente Responderanalysen unter Verwendung verschiedener Responsekriterien vor. Zudem stellt er für einzelne Instrumente und Responsekriterien weitere Auswertungen wie etwa Responderanalysen für verschiedene Erhebungszeitpunkte im Studienverlauf oder eine Auswertung der Tage mit Response dar.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab

| Studie | Studienebene | Endpunkte | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--------------|------------------|--|--|---|---------------------------------------|--|--------------------------------|---|-------------------|--------------------------------|-------------------------------------|---|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| | | Gesamtmortalität | Symptomatik – Remission (EASI 100 ^a) | Symptomatik – Juckreiz (Peak Pruritus NRS) | Symptomatik – Schlafstörungen (MOS Sleep Scale) | Symptomatik – Schmerz (Skin Pain NRS) | Patientenberichtete Symptomatik (POEM) | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) | SUEs ^b | Abbruch wegen UEs ^b | Infektionen (SOC, UEs) ^c | Schwerwiegende Infektionen (SOC, SUEs) ^c | Konjunktivitis (PT, UEs) | Augenerkrankungen (SOC, UEs) | Weitere spezifische UEs ^d |
| JADE DARE | N | N | H ^c | H ^c | H ^c | N | H ^c | N | H ^c | N | N | N | N | N | N | N |

a. Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn
 b. enthält Ereignisse der Grunderkrankung; im Anhang 4-G des Dossiers sind die Ergebnisse zu UEs und SUEs jeweils ohne Progressionsereignisse dargestellt. Es liegt jedoch keine Angabe dazu vor, welche Ereignisse dabei nicht berücksichtigt wurden.
 c. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs
 d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Übelkeit (PT, UEs) und Akne (PT, UEs).
 e. hohe bzw. differenzielle Anteile NRI ersetzter Werte, siehe Tabelle 13; trotz hohen Verzerrungspotenzials wird von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Fließtext)

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; H: hoch;
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MOS: Medical Outcome Study; N: niedrig; NRS: Numerical Rating Scale; NRI: Non-Response-Imputation; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, Schmerz (Skin Pain NRS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird jeweils als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Remission (EASI 100), Juckreiz (Peak Pruritus NRS), Schlafstörungen (MOS Sleep Scale), patientenberichtete Symptomatik (POEM) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) wird jeweils wegen des hohen und teilweise differenziellen Anteils ersetzter Werte (siehe Tabelle 13) als hoch bewertet. Da die Ergebnisse jedoch mit denen aus den Sensitivitätsanalysen, die der pU ebenfalls vorlegt, insgesamt konsistent sind, wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit nicht herabgestuft und es können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Tabelle 13: Überblick über ersetzte Werte in Responderanalysen bei einzelnen Endpunkten der Studie JADE DARE zur Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials

| Endpunkt Zeitpunkt (Ersetzungsstrategie) | Abrocitinib N = 362 | Dupilumab N = 365 |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Remission (EASI 100) N* (% ^a) in Auswertung (NRI ^b) ersetzte Werte (NRI), n (% ^c) | 362 (100) 61 (16,9) | 365 (100) 41 (11,2) |
| Juckreiz (Peak Pruritus NRS 0–1) N* (% ^a) in Auswertung (NRI ^b) ersetzte Werte (NRI), n (% ^c) | 362 (100) 49 (13,5) | 365 (100) 37 (10,1) |
| Schlafstörungen (MOS Sleep Scale SPI I, Verbesserung um ≥ 15 Punkte ^d) N* (% ^a) in Auswertung (NRI ^b) ^e ersetzte Werte (NRI), n (% ^c) | 362 (100) 61 (16,9) | 363 (99,5) 43 (11,8) |
| Schlafstörungen (MOS Sleep Scale SPI II, Verbesserung um ≥ 15 Punkte ^d) N* (% ^a) in Auswertung (NRI ^b) ^e ersetzte Werte (NRI), n (% ^c) | 362 (100) 61 (16,9) | 364 (99,7) 43 (11,8) |
| patientenberichtete Symptomatik (POEM 0–2) N* (% ^a) in Auswertung (NRI ^b) ^f ersetzte Werte (NRI), n (% ^c) | 358 (98,9) 59 (16,5) | 363 (99,5) 43 (11,8) |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI 0–1) N* (% ^a) in Auswertung (NRI ^b) ^g ersetzte Werte (NRI), n (% ^c) | 358 (98,9) 58 (16,2) | 361 (98,9) 40 (11,1) |
| <p>a. Prozentangabe bezieht sich auf N, die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten b. Werte nach Therapieabbruch oder nach Rescuetherapie sowie fehlende Werte wurden mittels Non-Response-Imputation ersetzt. c. Prozentangabe bezieht sich auf N*, die Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten d. Eine Verbesserung ist definiert als eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. e. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 15 Punkte ein. f. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 3 Punkte ein. g. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 2 Punkte ein.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; MOS: Medical Outcome Study; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; N*: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl ersetzter Werte; NRI: Non-Response Imputation; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SPI: Sleep Problem Index</p> | | |

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Abrocitinib mit Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Abrocitinib | | Dupilumab | | Abrocitinib vs. Dupilumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|--|-------------|--|-----------|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| JADE DARE | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamt mortalität ^b | 362 | 2 (0,6 ^c) | 365 | 0 (0) | – |
| Morbidität^{d, e} | | | | | |
| Symptomatik | | | | | |
| Remission (EASI 100) | 362 | 79 (21,8 ^c) | 365 | 50 (13,7 ^c) | 1,59 [1,13; 2,25]; 0,009 ^f |
| Juckreiz (Peak Pruritus NRS 0–1) | 362 | 139 (38,4 ^c) | 365 | 114 (31,2 ^c) | 1,23 [0,99; 1,52]; 0,058 ^f |
| Schlafstörungen (MOS Sleep Scale) | | | | | |
| SPI I (Verbesserung um ≥ 15 Punkte ^g) | 362 | 131 (36,2) | 363 | 117 (32,2) | 1,12 [0,92; 1,37]; 0,264 |
| SPI II (Verbesserung um ≥ 15 Punkte ^g) | 362 | 139 (38,4) | 364 | 140 (38,5) | 1,00 [0,83; 1,20]; 0,972 |
| patientenberichtete Symptomatik (POEM 0–2) | 358 | 106 (29,6) | 363 | 69 (19,0) | 1,56 [1,19; 2,03]; 0,001 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität^{d, e} | | | | | |
| DLQI 0–1 | 358 | 137 (38,3) | 361 | 114 (31,6) | 1,21 [0,99; 1,48]; 0,060 |
| Nebenwirkungen^d | | | | | |
| UEs ^h (ergänzend dargestellt) | 362 | 268 (74,0) | 365 | 239 (65,5) | – |
| SUEs ^h | 362 | 6 (1,7) | 365 | 6 (1,6) | 1,01 [0,33; 3,10]; 0,989 |
| Abbruch wegen UEs ^{h, i} | 362 | 9 (2,5) | 365 | 9 (2,5) | 1,01 [0,40; 2,51]; 0,986 |
| Infektionen (SOC, UEs) ^j | 362 | 110 (30,4) | 365 | 109 (29,9) | 1,02 [0,82; 1,27]; 0,916 ^k |
| schwerwiegende Infektionen (SOC, SUEs) ^j | 362 | 3 (0,8) | 365 | 0 (0) | – |
| Konjunktivitis (PT, UEs) | 362 | 8 (2,2) | 365 | 35 (9,6) | 0,23 [0,11; 0,49]; < 0,001 |
| Augenerkrankungen (SOC, UEs) | 362 | 17 (4,7) | 365 | 28 (7,7) | 0,61 [0,34; 1,10]; 0,103 ^k |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) | 362 | 70 (19,3) | 365 | 33 (9,0) | 2,14 [1,45; 3,15]; < 0,001 ^k |
| Übelkeit (PT, UEs) | 362 | 70 (19,3) | 365 | 8 (2,2) | 8,82 [4,31; 18,07]; < 0,001 |
| Akne (PT, UEs) | 362 | 46 (12,7) | 365 | 10 (2,7) | 4,64 [2,38; 9,05]; < 0,001 |

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Abrocitinib | | Dupilumab | | Abrocitinib vs. Dupilumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|---|-------------|--|-----------|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| <p>a. Sofern nicht anders angegeben, Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Krankheitsschwere zu Studienbeginn (IGA = 3 vs. IGA = 4); Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: asymptomatisch, unstratifiziert</p> <p>b. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Auswertung zu Woche 26; Nebenwirkungen: Auswertung bis Woche 26 sowie plus 28 Tage, falls Nachbeobachtungsphase durchlaufen wurde</p> <p>e. Werte nach Therapieabbruch oder nach Rescuetherapie sowie fehlende Werte wurden mittels Non-Response-Imputation ersetzt.</p> <p>f. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI und p-Wert; asymptomatisch, mit Varianzkorrektur gemäß Data-set Re-sizing Approach [28]</p> <p>g. Eine Verbesserung ist definiert als eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>h. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Dermatitis atopisch); im Anhang 4-G des Dossiers sind die Ergebnisse zu UEs und SUEs jeweils ohne Progressionsereignisse dargestellt. Es liegt jedoch keine Angabe dazu vor, welche Ereignisse dabei nicht berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>i. In Modul 5 des Dossiers liegen neben der Angabe zu Abbruch wegen UEs auch Angaben zum Studienabbruch wegen UEs vermutlich inkl. Tod (12 [3,3 %] vs. 9 [2,5 %] Patientinnen und Patienten) sowie zum Therapieabbruch wegen UEs bei gleichzeitiger Studienfortsetzung (0 [0 %] vs. 1 [0,3 %] Patientinnen und Patienten) vor. Damit wären 12 [3,3 %] vs. 10 [2,7 %] Therapieabbrüche wegen UEs zu erwarten.</p> <p>j. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs</p> <p>k. Eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptomatisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [29]).</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MOS: Medical Outcome Study; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SPI: Sleep Problem Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | |

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Abrocitinib | | | Dupilumab | | | Abrocitinib vs. Dupilumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|--|----------------|--|--|----------------|--|--|--|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Woche 26 MW ^b (SE) | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Woche 26 MW ^b (SE) | |
| JADE DARE | | | | | | | |
| Morbidity | | | | | | | |
| Symptomatik | | | | | | | |
| Schmerz (Skin Pain NRS ^c) | 362 | 6,5 (2,4) | -4,51 (0,12) | 365 | 6,3 (2,3) | -4,32 (0,12) | -0,19 [-0,53; 0,14]; 0,266 |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^d) | 362 | 68,4 (19,5) | 13,48 (0,76) | 364 | 67,7 (18,3) | 14,30 (0,75) | -0,82 [-2,91; 1,28]; 0,445 |
| <p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (pro Behandlungsgruppe zu Woche 26) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM mit den Faktoren Behandlung und Visite, dem Interaktionsterm Visite x Behandlung sowie dem jeweiligen Wert zu Studienbeginn und der Krankheitsschwere zu Studienbeginn als Kovariaten; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen seit Studienbeginn zu Woche 26 dar; Werte nach Therapieabbruch und nach Rescuetherapie wurden als fehlende Werte betrachtet</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | | | |

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

Mortality

Gesamtmortality

Für den Endpunkt Gesamtmortality traten im Abrocitinib-Arm 2 Todesfälle auf, im Dupilumab-Arm keiner. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidity

Symptomatik – Remission (EASI 100) und patientenberichtete Symptomatik (POEM 0–2)

Für die Endpunkte Remission (EASI 100) und patientenberichtete Symptomatik (POEM 0–2) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abrocitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber Dupilumab.

Symptomatik – Juckreiz (Peak Pruritus NRS), Symptomatik – Schlafstörungen (MOS Sleep Scale SPI I und SPI II), Symptomatik – Schmerz (Skin Pain NRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Juckreiz (Peak Pruritus NRS 0–1), Schlafstörungen (MOS Sleep Scale SPI I und SPI II, jeweils Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Schmerz (Skin Pain NRS, MMRM-Analyse) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, MMRM-Analyse) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Abrocitinib und Dupilumab. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI 0–1

Für den DLQI 0–1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Abrocitinib und Dupilumab. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen, schwerwiegende Infektionen und Augenerkrankungen (SOC, UEs)

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt Infektionen über die in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aufgetretenen UEs und der Endpunkt schwerwiegende Infektionen über die in der genannten SOC aufgetretenen SUEs herangezogen.

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen, schwerwiegende Infektionen und Augenerkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Abrocitinib und Dupilumab. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abrocitinib gegenüber Dupilumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Konjunktivitis (PT, UEs)

Für den Endpunkt Konjunktivitis (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abrocitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Abrocitinib gegenüber Dupilumab.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Übelkeit (PT, UEs) und Akne (PT, UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Übelkeit (PT, UEs) und Akne (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abrocitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abrocitinib gegenüber Dupilumab.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)
- Krankheitsschwere (IGA 3 vs. IGA 4)

Zu den herangezogenen Auswertungen der Endpunkte Remission (EASI 100), Juckreiz (Peak Pruritus NRS 0–1), Schmerz (Skin Pain NRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Der pU legt Subgruppenanalysen zu den UEs nach SOC und PT vor, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten oder mindestens 10 Patientinnen und Patienten und 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. Allerdings werden hierbei die PTs (und SOCs), die unterhalb des Trennwerts liegen, nicht dargestellt und darüber hinaus gehen diese PTs nicht in die SOCs ein. Hierdurch umfassen die vom pU dargestellten Subgruppenanalysen zu den SOCs weniger Ereignisse als tatsächlich aufgetreten sind. Aus diesem Grund sind die Subgruppenanalysen zu den spezifischen UEs Infektionen, Augenerkrankungen (SOC, UEs) sowie Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) nicht verwertbar.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Für die Endpunkte, für die Subgruppenanalysen vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Geschlecht, das Alter oder die Krankheitsschwere identifiziert.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht unmittelbar hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik – Remission (EASI 100)

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei dem Endpunkt Remission (EASI 100) handelt, hängt von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab, insbesondere der Schwere und des Grads der Beeinträchtigung durch ihre Symptome. Es wird daher auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen.

Der mediane EASI-Wert zu Studienbeginn liegt für die in die Studie JADE DARE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit 24,5 in beiden Behandlungsgruppen oberhalb von 21. Die EASI-Werte liegen damit im Median in einem schwerwiegenden Bereich [30]. Daher wird der Endpunkt Remission (EASI 100) der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Symptomatik – patientenberichtete Symptomatik (POEM 0–2)

Der POEM ist ein Fragebogen zur subjektiven Erfassung der Häufigkeit von Symptomen der atopischen Dermatitis. Basierend auf den Werten zu Studienbeginn zum Juckreiz und dem EASI (hiermit werden teilweise dieselben Symptome wie mit dem POEM abgefragt) ist die Symptomatik überwiegend als schwerwiegend / schwer einzuschätzen (siehe Tabelle 8). Daher wird der Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM 0–2) der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abrocitinib vs. Dupilumab (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Abrocitinib vs. Dupilumab Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 26 (MW) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|---|---|---|
| Mortalität | | |
| Gesamtmortalität | 0,6 % vs. 0 % RR: – | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| Remission (EASI 100) | 21,8 % vs. 13,7 % RR: 1,59 [1,13; 2,25] RR: 0,63 [0,44; 0,88] ^c p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| Juckreiz (Peak Pruritus NRS 0–1) | 38,4 % vs. 31,2 % RR: 1,23 [0,99; 1,52] p = 0,058 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schlafstörungen (MOS Sleep Scale) | | |
| SPI I | 36,2 % vs. 32,2 % RR: 1,12 [0,92; 1,37] p = 0,264 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| SPI II | 38,4 % vs. 38,5 % RR: 1,00 [0,83; 1,20] p = 0,972 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schmerz (Skin Pain NRS) | –4,51 vs. –4,32 MD: –0,19 [–0,53; 0,14] p = 0,266 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| patientenberichtete Symptomatik (POEM 0–2) | 29,6 % vs. 19,0 % RR: 1,56 [1,19; 2,03] RR: 0,64 [0,49; 0,84] ^c p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | 13,48 vs. 14,30 MD: –0,82 [–2,91; 1,28] p = 0,445 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| DLQI 0–1 | 38,3 % vs. 31,6 % RR: 1,21 [0,99; 1,48] p = 0,060 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | 1,7 % vs. 1,6 % RR: 1,01 [0,33; 3,10] p = 0,989 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abrocitinib vs. Dupilumab (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Abrocitinib vs. Dupilumab Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 26 (MW) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|--|---|--|
| Abbruch wegen UEs | 2,5 % vs. 2,5 % RR: 1,01 [0,40; 2,51] p = 0,986 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Infektionen (UEs) | 30,4 % vs. 29,9 % RR: 1,02 [0,82; 1,27] p = 0,916 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| schwerwiegende Infektionen (SUEs) | 0,8 % vs. 0 % RR: – | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Konjunktivitis (UEs) | 2,2 % vs. 9,6 % RR: 0,23 [0,11; 0,49] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Augenerkrankungen (UEs) | 4,7 % vs. 7,7 % RR: 0,61 [0,34; 1,10] p = 0,103 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Erkrankungen des Nervensystems (UEs) | 19,3 % vs. 9,0 % RR: 2,14 [1,45; 3,15] RR: 0,47 [0,32; 0,69] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Übelkeit (UEs) | 19,3 % vs. 2,2 % RR: 8,82 [4,31; 18,07] RR: 0,11 [0,06; 0,23] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Akne (UEs) | 12,7 % vs. 2,7 % RR: 4,64 [2,38; 9,05] RR: 0,22 [0,11; 0,42] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und Skalenniveau der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MW: Mittelwert; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RR: relatives Risiko; SPI: Sleep Problem Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | |

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abrocitinib im Vergleich zu Dupilumab

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|--|
| schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Remission (EASI 100): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ patientenberichtete Symptomatik (POEM 0–2): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich | – |
| nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Konjunktivitis (UEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Nervensystems (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Übelkeit (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Akne (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
| EASI: Eczema Area and Severity Index; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; UE: unerwünschtes Ereignis | |

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Abrocitinib im Vergleich zu Dupilumab. Für die Endpunkte Remission und patientenberichtete Symptomatik zeigt sich jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Subgruppenanalysen zum Endpunkt Remission liegen nicht vor. Weiterhin liegt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß beim UE Konjunktivitis vor. Demgegenüber stehen jeweils Hinweise auf einen höheren Schaden jeweils mit beträchtlichem Ausmaß bei den UEs Erkrankungen des Nervensystems, Übelkeit und Akne.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Abrocitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Abrocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--|
| mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b | Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI) | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Abrocitinib als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p> <p>c. Abrocitinib kann allein oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei atopischer Dermatitis angewendet werden. Daten zur alleinigen Anwendung liegen nicht vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einer ausschließlichen Monotherapie übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p> | | |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Abrocitinib im Vergleich zu Dupilumab ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die atopische Dermatitis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Abrocitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt [11].

Da für Abrocitinib von einer Anwendung als kontinuierliche Therapie ausgegangen wird, werden in der vorliegenden Bewertung nur Patientinnen und Patienten betrachtet, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt. Der pU folgt dieser Einschätzung.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen, nebenwirkungsarmen und langfristig anwendbaren systemischen Therapieoptionen besteht, die außerdem für Patientinnen und Patienten leicht handhabbar sind.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU beruft sich auf die Beschlüsse des G-BA zu Dupilumab aus dem Jahr 2018 [31], Baricitinib aus dem Jahr 2021 [32] sowie Tralokinumab aus dem Jahr 2022 [33] und gibt eine Anzahl von 52 000 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an. Der pU führt aus, dass diese Anzahl erstmalig dem Beschluss zu Dupilumab aus dem Jahr 2018 im gleichen Anwendungsgebiet [31] zu entnehmen ist.

Die damalige Herleitung der Zielpopulation [34] basiert auf einer GKV-Routinedatenanalyse der Arvato-Forschungsdatenbank mit Analysezeitraum der Jahre 2011 bis 2015. In der Analyse wurde zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis im Datensatz bestimmt. Anschließend fand eine Ermittlung der Personen statt, die in Quartal 3 oder 4 des Jahres 2015 die Verordnung eines indikationstypischen Arzneimittels (TCS, Pimecrolimus [topisch], Tacrolimus [topisch] sowie systemische Arzneimittel [systemische Glukokortikoide, Ciclosporin und Off-Label-Produkte]) erhalten hatten. Auf Basis der Arzneimittelverordnungen folgte eine Zuordnung zu verschiedenen Therapieklassen. Für Patientinnen und Patienten, die gemäß der damaligen Einteilung entweder zum letzten Verordnungszustand (im 3. bzw. 4. Quartal 2015; Therapiekategorie III) oder davor (\geq / $<$ 180 Tage vor dem letzten Verordnungsstand; Therapiekategorien IV und V) bereits eine indikationstypische systemische Therapie erhalten hatten, wurde in der Analyse davon

ausgegangen, dass auch im Weiteren eine systemische Therapie notwendig werden könnte. Auf Grundlage einer Hochrechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den genannten Therapieklassen auf die gesamte GKV-Population ergab sich im damaligen Dossier eine Spanne von 51 622 bis 53 036 Patientinnen und Patienten [34], die dem Beschluss zur oben angegebenen Anzahl der Patientinnen und Patienten zugrunde lag.

Bewertung des Vorgehens des pU

Im Verfahren zu Dupilumab wurde die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten für Erwachsene in der GKV mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, als in der Größenordnung plausibel bewertet [35].

Im vorliegenden Verfahren zu Abrocitinib liegt jedoch eine Beschränkung auf diejenigen Patientinnen und Patienten vor, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist (siehe Abschnitt 3.1.1). Diese Einschränkung ist in der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt. Stattdessen sind – wie bereits in den Dossierbewertungen zu Baricitinib, Tralokinumab und Upadacitinib im gleichen bzw. ähnlichen Anwendungsgebiet angemerkt [35-37] – insbesondere auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, denen systemische Glukokortikoide vor ≥ 180 Tagen vor dem letzten Verordnungszustand verordnet wurden [34]. Es ist davon auszugehen, dass für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten keine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist. Somit ist die vom pU angegebene Anzahl für Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, eher überschätzt.

Gegenüber dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab und der bis zum Jahr 2018 gültigen S2k-Leitlinie [38] liegt mittlerweile eine Aktualisierung des Abschnitts über die Systemtherapie der atopischen Dermatitis in der S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2020 [13] vor. Es ist unklar, inwieweit sich durch diese Aktualisierung eine Veränderung im Vergleich zu den vom pU angegebenen Patientenzahlen ergibt, die noch auf Verordnungsdaten aus dem Jahr 2015 basieren [34].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU legt für die atopische Dermatitis eine Prävalenz von 3,3 % bei Erwachsenen im Jahr 2019 [39] und eine Inzidenz von 0,25 % bei Erwachsenen im Jahr 2019 [40] zugrunde. Er nimmt an, dass diese Anteile bis 2026 konstant bleiben und multipliziert sie seinen Angaben zufolge jeweils mit einer minimalen (Variante G1-L1-W1) und maximalen (Variante G3-L3-W3) Bevölkerungszahl ab 18 Jahren gemäß der Vorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für die Jahre 2021 bis einschließlich 2026. Die vom pU angegebenen Anzahlen lassen sich nicht vollständig nachvollziehen.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

Für Abrocitinib und Dupilumab stellt der pU die Kosten ausschließlich für die Monotherapie dar. Es liegen somit keine Kostenangaben für die Kombination mit TCS bzw. TCI vor.

Der pU weist die Jahrestherapiekosten für Dupilumab aufgrund einer abweichenden Anzahl an Behandlungen separat für das 1. Behandlungsjahr und für die Folgejahre aus. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet, da es sich sowohl bei Abrocitinib als auch bei Dupilumab um kontinuierliche Therapien handelt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [11,12].

In der vorliegenden Bewertung wird von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen (siehe Abschnitt 3.1.1), sodass rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [11,12].

Laut Fachinformation von Abrocitinib beträgt die empfohlene Anfangsdosis 200 mg Wirkstoff pro Tag [11]. Für bestimmte Patientengruppen wird eine Anfangsdosis von 100 mg empfohlen. „Während der Behandlung kann die Dosis je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit verringert oder erhöht werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis für die Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 200 mg.“ [11] Der pU legt eine Dosierung von 100 bis 200 mg pro Tag für seine Berechnungen zugrunde.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Abrocitinib und Dupilumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2022, der erstmaligen Listung von Abrocitinib, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Abrocitinib veranschlagt der pU Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen, die gemäß Fachinformation [11] teilweise 1-malig vor Behandlungsbeginn notwendig sind, jedoch nicht ab dem 2. Behandlungsjahr. Andererseits entstehen Kosten für notwendige GKV-Leistungen ab dem 2. Behandlungsjahr – beispielsweise das Screening auf eine Virushepatitis – die der pU lediglich als 1-malige Kosten veranschlagt.

Für Dupilumab gibt der pU korrekt an, dass der Fachinformation [12] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Abrocitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 16 447,70 € auf Basis einer Dosierung von 100 mg pro Tag und 20 458,45 € auf Basis einer Dosierung von 200 mg pro Tag. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind in der Größenordnung plausibel (Abschnitt 3.2.4).

Für Dupilumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 17 796,15 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt mögliche Kontraindikationen von Abrocitinib und verweist hierbei auf die entsprechende Fachinformation. Zu Therapieabbrüchen sind laut pU noch keine Daten aus dem Versorgungsalltag verfügbar, sodass er hierzu auf klinische Studiendaten verweist. Ferner geht der pU davon aus, dass Abrocitinib vorwiegend in der ambulanten Versorgung eingesetzt wird. Eine abschließende Schätzung der Versorgungsanteile sei derzeit nicht möglich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Abrocitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Abrocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--|
| mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b | Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI) | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Abrocitinib als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p> <p>c. Abrocitinib kann allein oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei atopischer Dermatitis angewendet werden. Daten zur alleinigen Anwendung liegen nicht vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einer ausschließlichen Monotherapie übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|--|---|--|--|
| Abrocitinib | erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b | 52 000 | Der pU legt die Anzahl aus dem Beschluss zu Dupilumab aus dem Jahr 2018 [31] zugrunde. Diese stellt eher eine Überschätzung dar, da davon auszugehen ist, dass die Angabe auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht in Betracht kommt. |
| <p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Von ihnen werden in der vorliegenden Bewertung diejenigen betrachtet, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommt, da der Wirkstoff Abrocitinib als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll. Auf diese Population bezieht sich sowohl die angegebene Anzahl als auch der Kommentar.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahres-therapiekosten in € ^a | Kommentar |
|--|---|--------------------------------------|---|--|---|--|
| Abrocitinib ^b | erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^d | 100 mg Dosierung | | | | Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel. |
| | | 16 266,85 | 180,85 | 0 | 16 447,70 | |
| | | 200 mg Dosierung | | | | |
| | | 20 277,60 | 180,85 | 0 | 20 458,45 | |
| Dupilumab ^c | | 17 796,15 | 0 | 0 | 17 796,15 | Die Angaben sind plausibel. |

a. Angaben des pU. Sie gelten für die Erhaltungstherapie mit dem jeweiligen Wirkstoff.
b. Abrocitinib kann laut Fachinformation auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung eingesetzt werden [11]. Die Angaben zu den Kosten beziehen sich ausschließlich auf Abrocitinib in der Monotherapie.
c. Der G-BA gibt zusätzlich „(ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)“ an. Die Angaben zu den Kosten beziehen sich ausschließlich auf Dupilumab in der Monotherapie.
d. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Von ihnen werden in der vorliegenden Bewertung diejenigen betrachtet, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommt, da der Wirkstoff Abrocitinib als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll. Auf diese Population bezieht sich sowohl die angegebene Anzahl als auch der Kommentar.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan (RMP) von CIBINQO® beschrieben.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von AD verfügt. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 200 mg 1-mal täglich. Eine Anfangsdosis von 100 mg 1-mal täglich wird bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren empfohlen. Angaben zu anderen Patienten, die einen Nutzen von einer Anfangsdosis von 100 mg haben könnten, finden sich in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation. CIBINQO® kann alleine oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei AD angewendet werden. Bei Patienten, bei denen nach 24 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Wechselwirkungen

Bei Patienten, die eine duale Therapie mit starken CYP2C19-Inhibitoren und mäßigen CYP2C9-Inhibitoren oder starke CYP2C19-Inhibitoren als Monotherapie erhalten (z. B. Fluvoxamin, Fluconazol, Fluoxetin und Ticlopidin), sollte die empfohlene Dosis um die Hälfte auf 100 mg bzw. 50 mg 1-mal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Eine gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken Induktoren der Enzyme CYP2C19/ CYP2C9 (z. B. Rifampicin, Apalutamid, Efavirenz, Enzalutamid, Phenytoin) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In der Fachinformation sind zu folgenden Themen besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- *Schwerwiegende Infektionen*
 - o *Tuberkulose*
 - o *Virusreaktivierung*
- *Impfungen*
- *Thrombotische Ereignisse, einschließlich Lungenembolien*
- *Maligne Erkrankungen, einschließlich nicht-melanozytärer Hautkrebs*
- *Hämatologische Anomalien*
- *Lipide*
- *Ältere Patienten*
- *Immundefizienz und Immunsuppressiva*
- *Sonstige Bestandteile*
 - o *Lactose-Monohydrat*
 - o *Natrium*

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Abrocitinib bei Schwangeren vor. CIBINQO® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Stillzeit

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

Fertilität

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Pfizer. A Phase 3b Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Multi-Center Study Assessing the Efficacy and Safety of Abrocitinib Compared with Dupilumab in Adult Participants on Background Topical Therapy With Moderate to Severe Atopic Dermatitis; Final Clinical Study Report; Protocol B7451050 [unveröffentlicht]. 2021.
4. Pfizer Deutschland. Zusatzanalysen zur Studie B7451050 (JADE DARE); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2021.
5. Pfizer. A Phase 3b Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Multi-Center Study Assessing the Efficacy and Safety of Abrocitinib Compared with Dupilumab in Adult Participants on Background Topical Therapy with Moderate to Severe Atopic Dermatitis [online]. [Zugriff: 08.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004013-13.
6. Pfizer. Study of Abrocitinib Compared With Dupilumab in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy [online]. 2022 [Zugriff: 08.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04345367>.
7. Hanifin JM. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: 44-47.
8. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(1): 116-132. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
9. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(2): 327-349. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.030>.
10. Pfizer. Study to Evaluate Efficacy and Safety of PF-04965842 With or Without Topical Medications in Subjects Aged 12 Years and Older With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (JADE EXTEND) [online]. 2022 [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422822>.
11. Pfizer Europe. Fachinformation CIBINQO 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.

12. Sanofi Genzyme. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: November 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis. J Dtsch Dermatol Ges 2021; 19(1): 151-169. https://dx.doi.org/10.1111/ddg.14371_g.
14. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32(5): 657-682. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.14891>.
15. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32(6): 850-878. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.14888>.
16. Ständer S. Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2021; 384(12): 1136-1143. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra2023911>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
18. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol 2001; 10(1): 11-18. <https://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x>.
19. Etfad. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology 1993; 186(1): 23-31. <https://dx.doi.org/10.1159/000247298>.
20. Rehal B, Armstrong AW, Armstrong A. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. PLoS One 2011; 6(4): e17520. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017520>.
21. Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. Arch Dermatol 2000; 136(6): 763-769. <https://dx.doi.org/10.1001/archderm.136.6.763>.
22. Newton L, DeLozier AM, Griffiths PC et al. Exploring content and psychometric validity of newly developed assessment tools for itch and skin pain in atopic dermatitis. Journal of patient-reported outcomes 2019; 3(1): 42. <https://dx.doi.org/10.1186/s41687-019-0128-z>.
23. Wells G, Li T, Tugwell P. Investigation into the impact of abatacept on sleep quality in patients with rheumatoid arthritis, and the validity of the MOS-Sleep questionnaire Sleep Disturbance Scale. Ann Rheum Dis 2010; 69(10): 1768. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.119727>.
24. Spritzer KL, Hays RD. MOS Sleep Scale: A Manual for Use and Scoring, Version 1.0. 2003.

25. Silverberg JI. Validity and reliability of a novel numeric rating scale to measure skin-pain in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2021; 313(10): 855-861. <https://dx.doi.org/10.1007/s00403-021-02185-3>.
26. Gerbens LAA, Prinsen CAC, Chalmers JR et al. Evaluation of the measurement properties of symptom measurement instruments for atopic eczema: a systematic review. *Allergy* 2017; 72(1): 146-163. <https://dx.doi.org/10.1111/all.12959>.
27. Silverberg JI, Margolis DJ, Boguniewicz M et al. Validation of five patient-reported outcomes for atopic dermatitis severity in adults. *Br J Dermatol* 2020; 182(1): 104-111. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.18002>.
28. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239. <https://dx.doi.org/10.1177/1740774508091600>.
29. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
30. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM et al. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol* 2015; 172(5): 1353-1357. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.13662>.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab [online]. 2018 [Zugriff: 07.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599_BAnz.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (Atopische Dermatitis) [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5226/2022-01-06_AM-RL-XII_Tralokinumab_D-710.pdf.
34. Sanofi-Aventis Deutschland. Dupilumab (Dupixent); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/333/#tab/dossier>.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-63_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tralokinumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-94_tralokinumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-116_upadacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
38. Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14(1): e1-75. <https://dx.doi.org/10.1111/ddg.12884>.
39. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K. Neurodermitisreport; Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2016 bis 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2099726/179615dc18521208dce8c3c1992e776a/neurodermitisreport-2021-langfassung-data.pdf>.
40. Lilly Deutschland. Baricitinib (Olumiant); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.02.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/608/#dossier>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

| |
|----------------------------|
| Suchstrategie |
| Abrocitinib OR PF-04965842 |

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| Abrocitinib* OR PF-04965842 OR PF04965842 OR (PF 04965842) |

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

| |
|---|
| Suchstrategie |
| Abrocitinib OR PF-04965842 OR PF04965842 OR PF 04965842 |

Anhang B Ergänzende Darstellung Ergebnisse für die Endpunkte EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 und SCORAD 90

Tabelle 22: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Abrocitinib | | Dupilumab | | Abrocitinib vs. Dupilumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|---|-------------|--|-----------|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| JADE DARE | | | | | |
| Morbidität^{b, c} | | | | | |
| Symptomatik | | | | | |
| Response (EASI 75) | 362 | 254 (70,2) | 365 | 261 (71,5) | 0,98 [0,89; 1,08]; 0,698 |
| Response (EASI 90) | 362 | 190 (52,5) | 365 | 172 (47,1) | 1,11 [0,96; 1,29]; 0,147 |
| Response (SCORAD 75) | 362 | 152 (42,0) | 365 | 133 (36,4) | 1,15 [0,96; 1,38]; 0,128 |
| Response (SCORAD 90) | 362 | 80 (22,1) | 365 | 52 (14,2) | 1,55 [1,13; 2,13]; 0,007 |
| <p>a. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Krankheitsschwere zu Studienbeginn (IGA = 3 vs. IGA = 4)</p> <p>b. Auswertung zu Woche 26</p> <p>c. Werte nach Therapieabbruch oder nach Rescuetherapie sowie fehlende Werte wurden mittels Non-Response-Imputation ersetzt.</p> <p>EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis;</p> | | | | | |

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|----------------------|
| | Abrocitinib N = 362 | Dupilumab N = 365 |
| SOC^b PT^b | | |
| JADE DARE | | |
| Gesamtrate UEs^c | 268 (74,0) | 239 (65,5) |
| Blood And Lymphatic System Disorders | 18 (5,0) | 6 (1,6) |
| Eye Disorders | 17 (4,7) | 28 (7,7) |
| Gastrointestinal Disorders | 91 (25,1) | 34 (9,3) |
| Nausea | 70 (19,3) | 8 (2,2) |
| Vomiting | 11 (3,0) | 6 (1,6) |
| General Disorders And Administration Site Conditions | 25 (6,9) | 25 (6,8) |
| Fatigue | 10 (2,8) | 5 (1,4) |
| Infections And Infestations | 110 (30,4) | 109 (29,9) |
| COVID-19 | 15 (4,1) | 12 (3,3) |
| Conjunctivitis | 8 (2,2) | 35 (9,6) |
| Folliculitis | 12 (3,3) | 3 (0,8) |
| Herpes simplex | 12 (3,3) | 5 (1,4) |
| Nasopharyngitis | 14 (3,9) | 12 (3,3) |
| Oral herpes | 9 (2,5) | 15 (4,1) |
| Upper respiratory tract infection | 10 (2,8) | 9 (2,5) |
| Injury, Poisoning And Procedural Complications | 21 (5,8) | 22 (6,0) |
| Investigations | 78 (21,5) | 55 (15,1) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 14 (3,9) | 13 (3,6) |
| Natural killer cell count decreased | 10 (2,8) | 0 (0) |
| SARS-CoV-2 test positive | 15 (4,1) | 13 (3,6) |
| Metabolism And Nutrition Disorders | 13 (3,6) | 9 (2,5) |
| Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders | 19 (5,2) | 36 (9,9) |
| Nervous System Disorders | 70 (19,3) | 33 (9,0) |
| Dizziness | 10 (2,8) | 4 (1,1) |
| Headache | 47 (13,0) | 24 (6,6) |
| Psychiatric Disorders | 16 (4,4) | 16 (4,4) |
| Renal And Urinary Disorders | 10 (2,8) | 6 (1,6) |
| Reproductive System And Breast Disorders | 8 (2,2) | 10 (2,7) |
| Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders | 23 (6,4) | 19 (5,2) |
| Skin And Subcutaneous Tissue Disorders | 83 (22,9) | 50 (13,7) |
| Acne | 46 (12,7) | 10 (2,7) |
| Dermatitis atopic | 17 (4,7) | 14 (3,8) |

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|----------------------|
| | Abrocitinib N = 362 | Dupilumab N = 365 |
| SOC ^b PT ^b | | |
| a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; Diskrepanz zwischen Angaben zu SOCs im Modul 4 A und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten (mit Ausnahme der Gesamtrate) stammen aus dem Studienbericht. b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Studienbericht übernommen c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Dermatitis atopisch) | | |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|----------------------|
| | Abrocitinib N = 362 | Dupilumab N = 365 |
| JADE DARE | | |
| Gesamtrate SUEs ^b | 6 (1,7) | 6 (1,6) ^c |
| a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. c. enthält 1 Ereignis der Grunderkrankung (PT Dermatitis atopisch) | | |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|----------------------|
| | Abrocitinib N = 362 | Dupilumab N = 365 |
| SOC^a PT^a | | |
| JADE DARE | | |
| Gesamtrate Abbruch wegen UEs^{b, c} | 9 (2,5) | 9 (2,5) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 3 (0,8) | 0 (0) |
| Anämie | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Leukopenie | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Normozytäre Anämie | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Thrombozytopenie | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Augenerkrankungen | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Allergische Konjunktivitis | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Trockene Augen | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 2 (0,6) | 1 (0,3) |
| Durchfall | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Erbrechen | 2 (0,6) | 0 (0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Erschöpfung | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Untersuchungen | 0 (0) | 2 (0,5) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Hepatische Enzyme erhöht | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Rhabdomyolyse | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Kopfschmerzen | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Schwangerschaft | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 1 (0,3) | 2 (0,5) |
| Depressive Stimmung | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Depression | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Suizidgedanken | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Nephrotisches Syndrom | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Dermatitis atopisch | 1 (0,3) | 0 (0) |

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|----------------------|
| | Abrocitinib N = 362 | Dupilumab N = 365 |
| SOC ^a PT ^a | | |
| <p>a. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>b. In Modul 5 des Dossiers liegen neben der Angabe zu Abbruch wegen UEs auch Angaben zum Studienabbruch wegen UEs vermutlich inkl. Tod (12 [3,3 %] vs. 9 [2,5 %] Patientinnen und Patienten) sowie zum Therapieabbruch wegen UEs bei gleichzeitiger Studienfortsetzung (0 [0 %] vs. 1 [0,3 %] Patientinnen und Patienten) vor. Damit wären 12 [3,3 %] vs. 10 [2,7 %] Therapieabbrüche wegen UEs zu erwarten.</p> <p>c. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Dermatitis atopisch)</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Schmidt, Enno | nein | ja | ja | ja | nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?