



IQWiG-Berichte – Nr. 1367

**Abrocitinib
(atopische Dermatitis) –
Addendum zum Auftrag A22-06**

Addendum

Auftrag: A22-60
Version: 1.0
Stand: 10.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Abrocitinib (atopische Dermatitis) – Addendum zum Auftrag A22-06

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.05.2022

Interne Auftragsnummer

A22-60

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Charlotte Guddat
- Lisa Junge
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Abrocitinib, Dermatitis – Atopische, Nutzenbewertung, NCT04345367

Keywords

Abrocitinib, Dermatitis – Atopic, Benefit Assessment, NCT04345367

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Endpunkte.....	2
2.2 Verzerrungspotenzial.....	3
2.3 Ergebnisse	5
2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	6
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
2.6 Zusammenfassung.....	13
3 Literatur	14
Anhang A Vom pU vorgelegte Responderanalyse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Überblick über ersetzte Werte in Responderanalysen bei einzelnen Endpunkten der Studie JADE DARE zur Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab	5
Tabelle 3: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab	7
Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abrocitinib vs. Dupilumab	9
Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abrocitinib im Vergleich zu Dupilumab.....	12
Tabelle 6: Abrocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 7: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EASI	Eczema Area and Severity Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement (gemischtes lineares Modell mit wiederholten Messungen)
NRS	Numerical Rating Scale
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.05.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-06 (Abrocitinib– Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Abrocitinib bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) JADE DARE vorgelegt. Diese Studie wurde für die Nutzenbewertung herangezogen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [3] hat der pU weitere Ausführungen und Auswertungen vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- Auswertungen zum SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) 100 und Eczema Area and Severity Index (EASI) 100
- Auswertungen zum Patient-Oriented Eczema Measure [POEM] 0
- Auswertung des EQ-5D visuelle Analogskala (VAS) mit dem Responsekriterium Verbesserung ≥ 15 Punkte
- Auswertung des Schmerzes (Skin Pain Numerical Rating Scale [NRS]) unter Berücksichtigung des 15 % Responsekriteriums
- Nachbewertung zum Juckreiz (Peak Pruritus NRS) mit dem Responsekriterium Verbesserung um ≥ 4 Punkte

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Abrocitinib und Dupilumab. Eine detaillierte Beschreibung der Studienpopulation, der Studien- und Interventionscharakteristika und eine Darstellung von Ergebnissen zu eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkten ist der Dossierbewertung A22-06 [1] zu entnehmen. Die Bewertung der durch den G-BA beauftragten Auswertungen der Studie JADE DARE erfolgt in den folgenden Abschnitten.

2.1 Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden Auswertungen zu folgenden Endpunkten bewertet:

- Symptomatik – Remission (erhoben mittels EASI 100 und SCORAD 100)
- Symptomatik – Juckreiz (erhoben mittels Peak Pruritus NRS)
- Symptomatik – Schmerz (erhoben mittels Skin Pain NRS)
- patientenberichtete Symptomatik (erhoben mittels POEM)
- Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Anmerkungen zu Endpunkten

Symptomatik – Juckreiz (Peak Pruritus NRS)

Für den Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) werden die Ergebnisse zur Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 26 ergänzend dargestellt. Dieses Responsekriterium wird für Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf keine (nahezu) vollständige Symptombefreiheit erreichen können, als relevant erachtet. In der vorliegenden Datensituation wird für die Nutzenbewertung allerdings weiterhin die in der Dossierbewertung A22-06 dargestellte Operationalisierung Peak Pruritus NRS 0–1 zu Woche 26 herangezogen, da die (nahezu) vollständige Abwesenheit von Juckreiz im vorliegenden Anwendungsgebiet anzustreben ist und ein Therapieziel darstellt, welches mit den systemischen kontinuierlichen Therapien Abrocitinib bzw. Dupilumab grundsätzlich auch erreichbar ist (siehe Abschnitt 2.4.1 der Dossierbewertung A22-06 [1]).

Es zeigt sich weder für die Auswertung zur Verbesserung um ≥ 4 Punkte noch für die Auswertung zur Peak Pruritus NRS 0–1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Abrocitinib und Dupilumab.

Symptomatik – Schmerz (Skin Pain NRS)

Für den Endpunkt Schmerz, erhoben mittels Skin Pain NRS, hat der pU mit dem Dossier eine Auswertung zur Verbesserung um ≥ 4 Punkte vorgelegt. Diese wurde in der Dossierbewertung A22-06 nicht herangezogen, da davon ausgegangen wurde, dass die Auswertung post hoc spezifiziert wurde. Post hoc spezifizierte Responderanalysen werden gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [4] nur dann herangezogen, wenn das Responsekriterium genau 15 % der Skalenspannweite beträgt. In der Dossierbewertung A22-06 wurden die vorgelegten

Analysen mittels gemischtem linearem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) herangezogen. Mit der Stellungnahme hat der pU klargestellt, dass die von ihm vorgelegte Auswertung präspezifiziert war. Aus diesem Grund wird die vom pU vorgelegte Responderanalyse für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Bei der Dossierbewertung A22-06 wurde davon ausgegangen, dass es sich bei der im Dossier vorgelegten Auswertung um die zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) handelt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [3] gibt der pU an, dass die entsprechende Responderanalyse falsch beschrieben wurde und die im Dossier vorgelegte Analyse die Auswertung zur Verbesserung (Steigerung) um ≥ 15 Punkte gegenüber Studienbeginn sei. Demnach erreichen 13 von 357 (3,6 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 6 von 361 (1,7 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Woche 26 eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte.

Anhand der vorliegenden Unterlagen zeigt sich jedoch, dass unter den 303 bzw. 323 Patientinnen und Patienten mit Wert für die Veränderung zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn 25 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung um ≥ 24 Punkte im Interventionsarm und um ≥ 25 Punkte im Vergleichsarm hatten. Dementsprechend haben mindestens diese Patientinnen und Patienten eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte beim Gesundheitszustand erreicht. Es ist somit nicht möglich, dass es sich bei den vom pU vorgelegten Auswertung um die Auswertung zur Verbesserung des Gesundheitszustandes handelt. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs ist primär eine Auswertung zur Verbesserung des Gesundheitszustandes relevant. Daher werden für die Bewertung im Rahmen des vorliegenden Addendums wie bereits in der Dossierbewertung A22-06 die Analysen mittels MMRM herangezogen. Die vom pU vorgelegte Auswertung wird in Anhang A dargestellt. Es zeigt sich wie in der MMRM-Auswertung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2.2 Verzerrungspotenzial

Für die Ergebnisse des Endpunkts Remission (EASI 100) wurde das Verzerrungspotenzial bereits in Abschnitt 2.4.2 der Dossierbewertung A22-06 bewertet [1]. Die Ergebnissicherheit wurde trotz hohem Verzerrungspotenzial aufgrund konsistenter Ergebnisse eigener Analysen nicht herabgesetzt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Remission (SCORAD 100), Schmerz (Skin Pain NRS) und patientenberichtete Symptomatik (POEM 0) wird jeweils als hoch bewertet. Grund ist der jeweils unklare oder hohe und differenzielle Anteil ersetzter Werte (siehe Tabelle 1). Beim Endpunkt Schmerz (Skin Pain NRS) bleiben darüber hinaus über 10 % der Patientinnen und Patienten in der Auswertung unberücksichtigt.

Zu den nachgereichten Auswertungen hat der pU keine Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Daher wurden eigene Berechnungen unter Verwendung verschiedener Ersetzungsstrategien

durchgeführt, deren Ergebnisse mit den vom pU vorgelegten Ergebnissen quantitativ konsistent waren. Aufgrund dieser Konsistenz sowie des im Interventionsarm größeren Anteils an als Non-Response ersetzten Werten (vgl. Tabelle 1) wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit bei den Endpunkten Remission (SCORAD 100) und patientenberichtete Symptomatik (POEM 0) nicht herabgesetzt, und es können für diese Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Beim Endpunkt Schmerz (Skin Pain NRS) erfolgt dagegen aufgrund des zusätzlich vorliegenden hohen Nichtberücksichtigungsanteils eine Herabstufung der Ergebnissicherheit, und es kann für diesen Endpunkt maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Tabelle 1: Überblick über ersetzte Werte in Responderanalysen bei einzelnen Endpunkten der Studie JADE DARE zur Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials

Endpunkt Zeitpunkt (Ersetzungsstrategie)	Abrocitinib + TCS N = 362	Dupilumab + TCS N = 365
Remission (SCORAD 100) N* (% ^a) in Auswertung (NRI ^b) ersetzte Werte (NRI), n (% ^c)	362 (100) 62 (17,1)	365 (100) 42 (11,5)
Juckreiz (Peak Pruritus NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte ^d) N* (% ^a) in Auswertung (NRI ^b) ^e ersetzte Werte (NRI), n (% ^c)	357 (98,6) 46 (12,9)	364 (99,7) 37 (10,2)
Schmerz (Skin Pain NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte ^d) N* (% ^a) in Auswertung (NRI ^b) ^e ersetzte Werte (NRI), n (% ^c)	316 (87,3) 53 (16,8)	325 (89,0) 41 (12,6)
patientenberichtete Symptomatik (POEM 0) N* (% ^a) in Auswertung (NRI ^b) ^f ersetzte Werte (NRI), n (% ^c)	359 (99,2) k. A. ^g	365 (100) k. A. ^g
<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 ≥ 4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. e. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 4 Punkte ein. f. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 1 Punkt ein. g. Die Anzahl ersetzter Werte beträgt im Interventionsarm maximal 60 (16,7 %) und im Kontrollarm maximal 45 (12,3 %).</p> <p>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; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCS: topische Glukokortikoide</p>		

2.3 Ergebnisse

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse der vom G-BA beauftragten Auswertungen zum Vergleich von Abrocitinib mit Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zusammen.

Tabelle 2: 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					
Remission (EASI 100)	362	79 (21,8)	365	50 (13,7)	1,59 [1,15; 2,20]; 0,005
Remission (SCORAD 100)	362	37 (10,2)	365	22 (6,0)	1,70 [1,02; 2,82]; 0,041
<i>Juckreiz (Peak Pruritus NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte^d), ergänzend dargestellt</i>	357	241 (67,5)	364	229 (62,9)	1,07 [0,96; 1,19]; 0,198
Schmerz (Skin Pain NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte ^d)	316	205 (64,9)	325	202 (62,2)	1,04 [0,93; 1,17]; 0,475
patientenberichtete Symptomatik (POEM 0 ^e)	359	49 (13,6)	365	26 (7,1)	1,92 [1,22; 3,01]; 0,005
<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>d. Eine Verbesserung ist definiert als eine Abnahme um ≥ 4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 4 Punkte ein.</p> <p>e. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 1 Punkt ein.</p> <p>EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte, bis auf den Endpunkt Schmerz (Skin Pain NRS), maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für den Endpunkt Schmerz (Skin Pain NRS) kann maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.2).

Morbidität

Symptomatik – Remission (EASI 100 und SCORAD 100)

Für den Endpunkt Remission, erhoben über den EASI 100 und SCORAD 100, 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.

Schmerz (Skin Pain NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte)

Für den Endpunkt Schmerz (Skin Pain NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

patientenberichtete Symptomatik (POEM 0)

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM 0) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abrocitinib gegenüber Dupilumab. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre ein Hinweis auf einen Zusatznutzen. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4).

2.4 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)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pU Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Remission (EASI 100), Remission (SCORAD 100) und patientenberichtete Symptomatik (POEM 0) vor. Zu den in der Dossierbewertung A22-06 herangezogenen Auswertungen zu den Endpunkten Juckreiz (Peak Pruritus NRS 0–1) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, MMRM-Analyse) sowie zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen (UEs) Infektionen, Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs) sowie Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) liegen weiterhin keine bzw. keine verwertbaren Subgruppenanalysen vor. Für den Endpunkt Schmerz (Skin Pain NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte) hat der pU Subgruppenanalysen bereits mit dem Dossier vorgelegt. In der Dossierbewertung A22-06 wurden diese Analysen nicht betrachtet, da davon ausgegangen wurde, dass die Auswertung zur Verbesserung um ≥ 4 Punkte post hoc spezifiziert wurde (siehe Abschnitt 2.1).

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.

Für die Endpunkte, für die Subgruppenanalysen vorliegen, wird in Tabelle 3 die beschriebene Auswahl an Subgruppenergebnissen zum Vergleich von Abrocitinib mit Dupilumab dargestellt.

Tabelle 3: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Dupilumab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Abrocitinib		Dupilumab		Abrocitinib vs. Dupilumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
JADE DARE						
Morbidity^{b, c}						
patientenberichtete Symptomatik (POEM 0^d)						
Alter						
< 40 Jahre	227	22 (9,7)	247	19 (7,7)	1,26 [0,70; 2,27]	0,514
≥ 40 Jahre	132	27 (20,5)	118	7 (5,9)	3,45 [1,56; 7,62]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,009 ^e
a. unstratifiziert						
b. Auswertung zu Woche 26						
c. Werte nach Therapieabbruch oder nach Rescuetherapie sowie fehlende Werte wurden mittels Non-Response-Imputation ersetzt.						
d. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 1 Punkt ein.						
e. logistisches Regressionsmodell mit entsprechendem Interaktionsterm; unstratifiziert						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko;						

patientenberichtete Symptomatik (POEM 0)

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM 0) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abrocitinib gegenüber Dupilumab, während sich für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber Dupilumab. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber

Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3 dargestellten Ergebnissen und den Ergebnissen der Dossierbewertung A22-06 wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 4).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

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

Symptomatik – Remission (EASI 100)

Der Endpunkt Remission (EASI 100) wurde bereits der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet (siehe Abschnitt 2.5.1 der Dossierbewertung A22-06 [1]).

Symptomatik – Remission (SCORAD 100)

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei dem Endpunkt Remission (SCORAD 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 SCORAD-Wert zu Studienbeginn liegt für die in die Studie JADE DARE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit 66,4 im Interventionsarm und 65,2 im Vergleichsarm oberhalb von 50. Die SCORAD-Werte liegen damit im Median in einem schwerwiegenden Bereich [5,6]. Daher wird der Endpunkt Remission (SCORAD 100) der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

patientenberichtete Symptomatik (POEM 0)

Die Auswertung POEM 0 zur patientenberichteten Symptomatik wird aus demselben Grund wie die Auswertung POEM 0–2 der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet (siehe Abschnitt 2.5.1 der Dossierbewertung A22-06 [1]).

Tabelle 4: 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		
Gesamt mortalität	0,6 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission (EASI 100)	21,8 % vs. 13,7 % RR: 1,59 [1,15; 2,20] RR: 0,63 [0,45; 0,87] ^c p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Remission (SCORAD 100)	10,2 % vs. 6,0 % RR: 1,70 [1,02; 2,82] RR: 0,59 [0,35; 0,98] ^c p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
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, Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
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, Verbesserung um ≥ 4 Punkte)	64,9 % vs. 62,2 % RR: 1,04 [0,93; 1,17] p = 0,475	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
patientenberichtete Symptomatik (POEM 0)		
Alter		
< 40 Jahre	9,7 % vs. 7,7 % RR: 1,26 [0,70; 2,27] p = 0,514	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 40 Jahre	20,5 % vs. 5,9 % RR: 3,45 [1,56; 7,62] RR: 0,29 [0,13; 0,64] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

Tabelle 4: 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
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
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 ₀ < 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 ₀ < 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 ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 4: 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
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</p> <p>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)</p> <p>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; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SPI: Sleep Problem Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Tabelle 5 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 5: 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 ▪ Remission (SCORAD 100): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ patientenberichtete Symptomatik (POEM 0) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter \geq 40 Jahre: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
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	

Mit den vom pU nachgelieferten Daten ergeben sich im Vergleich zur Dossierbewertung A22-06 [1] Änderungen in der Aussage zum Zusatznutzen von Abrocitinib.

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Abrocitinib im Vergleich zu Dupilumab. Für den Endpunkt Remission zeigt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beim EASI 100 sowie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beim SCORAD 100. Für Patientinnen und Patienten \geq 40 Jahre gibt es zudem für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. 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 $<$ 40 Jahre 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. Für Erwachsene \geq 40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab.

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Abrocitinib aus der Dossierbewertung A22-06 für Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A22-06.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Abrocitinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-06 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 6: 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)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 40 Jahre: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen^c ▪ ≥ 40 Jahre: Hinweis auf einen erheblichen 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abrocitinib (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-06_abrocitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. PFIZER PHARMA. Abrocitinib (CIBINQO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 26.04.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/782/#dossier>.
3. Pfizer Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1330; Abrocitinib (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/782/#beschluesse-mobile> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
5. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2017; 177(5): 1316-1321. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.15641>.
6. 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>.

Anhang A Vom pU vorgelegte Responderanalyse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 7: 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}					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^d)	357	13 (3,6)	361	6 (1,7)	2,20 [0,85; 5,71]; 0,104
<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 (Abrocitinib: 58 [16,2 %] vs. Dupilumab: 40 [11,1 %]).</p> <p>d. Vom pU als Verbesserung um ≥ 15 Punkte angegeben; es wird allerdings davon ausgegangen, dass es sich bei dieser Auswertung um die Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes handelt; siehe Abschnitt 2.1. Eine Verbesserung ist definiert als eine Zunahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 15 Punkte ein.</p> <p>IGA: Investigator Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala</p>					