

# Abrocitinib (atopische Dermatitis bei Jugendlichen ≥ 12 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-45

Version: 1.0

Stand: 26.07.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1831

DOI: 10.60584/A24-45

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Abrocitinib (atopische Dermatitis bei Jugendlichen  $\geq$  12 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

24.04.2024

## Interne Projektnummer

A24-45

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-45>

## 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abrocitinib (atopische Dermatitis bei Jugendlichen  $\geq$  12 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-45>.

### **Schlagwörter**

Abrocitinib, Dermatitis – Atopische, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT03796676

### **Keywords**

Abrocitinib, Dermatitis – Atopic, Adolescent, Benefit Assessment, NCT03796676

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Heiko Traupe, Universitätsklinikum Münster – Klinik für Hautkrankheiten, Münster

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**

- Alina Reese
- Tobias Effertz
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Lisa Junge
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat
- Pamela Wronski

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Abrocitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

### **Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung**

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

### **1.2 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 24.04.2024 übermittelt.

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.

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.

### 1.3 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](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (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“. 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
Traupe, Heiko	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.11
I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten .....	I.12
I 3.2 Bewertung der Daten und des Vorgehens des pU .....	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.19
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.20
I 6 Literatur .....	I.21
I Anhang A Suchstrategien.....	I.24
I Anhang B Charakterisierung der Studie JADE TEEN .....	I.25
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.27

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abrocitinib .....	I.5
Tabelle 3: Abrocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abrocitinib .....	I.10
Tabelle 5: Abrocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU vorgelegten Studie JADE TEEN – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Placebo .....	I.25
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention (Studie JADE TEEN) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Placebo .....	I.26

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
cDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IGA	Investigator's Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NRS	Numerical Rating Scale
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PDE	Phosphodiesterase
PT	bevorzugter Begriff
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SGB	Sozialgesetzbuch
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikoide
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.04.2024 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abrocitinib im Vergleich mit Dupilumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren 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 Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abrocitinib<sup>a</sup>

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	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. 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 RCTs mit einer Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen herangezogen.

### Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine RCT zum direkten Vergleich von Abrocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab mit Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

### ***Vom pU vorgelegte Daten***

Da der pU ebenfalls keine RCT zum direkten Vergleich von Abrocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab mit Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis identifiziert, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zieht er zur Bewertung des Zusatznutzens von Abrocitinib bei Jugendlichen die bereits aus der Dossierbewertung A22-06 sowie dem zugehörigen Addendum A22-60 bekannte Studie JADE DARE mit Erwachsenen unter Durchführung eines Evidenztransfers heran. Darüber hinaus stellt der pU Auswertungen der placebokontrollierten Studie JADE TEEN mit Jugendlichen dar, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf Jugendliche zu überprüfen.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Abrocitinib im Vergleich mit Dupilumab bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, abzuleiten. Im Folgenden werden die vom pU vorgelegten Daten beschrieben und im Anschluss die fehlende Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens für die vorliegende Fragestellung begründet.

#### *Studie JADE DARE*

Die Studie JADE DARE wurde bereits in der Dossierbewertung A22-06 sowie dem zugehörigen Addendum A22-60 zur Bewertung des Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt, herangezogen. Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Abrocitinib mit Dupilumab. Die Behandlungsdauer betrug 26 Wochen. Insgesamt wurden 727 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Abrocitinib 200 mg 1-mal täglich (N = 362) oder Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (N = 365) zugewiesen. Die ebenfalls zugelassene Abrocitinib-Dosierung 100 mg wurde in der Studie JADE DARE nicht untersucht.

Die Patientinnen und Patienten mussten während der gesamten Behandlungsdauer täglich Emollienzen und an Stellen mit aktiven Läsionen eine medikamentöse topische Therapie anwenden.

#### *Studie JADE TEEN*

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Abrocitinib und Placebo mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen.

Insgesamt wurden 287 Patientinnen und Patienten in die Studie JADE TEEN eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Abrocitinib 200 mg (N = 96), Abrocitinib 100 mg (N = 95) oder Placebo (N = 96) zugeteilt.



In der Studie JADE TEEN erfolgte die Zuweisung auf die beiden Interventionsarme und damit die Festlegung der Anfangsdosis ohne Berücksichtigung von patientenindividuellen Merkmalen wie dem Gewicht oder Risikofaktoren wie z. B. einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Der pU stellt in Modul 4 A auf Interventionsseite ausschließlich den 200-mg-Arm sowie den Placeboarm dar.

Während der gesamten Behandlungsdauer mussten alle Patientinnen und Patienten mindestens täglich Emollienzen und an Stellen mit aktiven Läsionen eine medikamentöse topische Therapie anwenden.

### ***Bewertung der Daten des pU***

#### *Studie JADE TEEN für die Nutzenbewertung nicht geeignet*

Die Studie JADE TEEN ist für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet. So ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden oder Calcineurininhibitoren) nicht umgesetzt, da die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm Placebo in Kombination mit einer topischen Hintergrundtherapie erhielten. Zudem beträgt die Behandlungsdauer der vom pU herangezogenen Studie JADE TEEN 12 Wochen und erfüllt somit nicht die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

#### *Übertragung der Ergebnisse der Studie JADE DARE auf Jugendliche nicht möglich*

Unter bestimmten Umständen ist eine Übertragbarkeit von Ergebnissen von einer Population auf eine andere Population möglich, für die keine oder nur unzureichende Daten zur Verfügung stehen. Der pU überträgt die Ergebnisse der Studie JADE DARE bei Erwachsenen auf die Zielpopulation der Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zur Überprüfung der Übertragbarkeit legt der pU in Modul 4 A für die Population der Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, Ergebnisse der Studie JADE TEEN vor.

In der vorliegenden Datenkonstellation ist die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie JADE DARE auf Jugendliche jedoch nicht möglich. Zwar sind Pathogenese und Krankheitsbild der atopischen Dermatitis sowie der Wirkmechanismus von Abrocitinib zwischen Erwachsenen und Jugendlichen hinreichend ähnlich, weitere Voraussetzungen für eine Übertragung von Ergebnissen von Erwachsenen auf die jugendliche Zielpopulation allerdings nicht erfüllt. So weichen die von pU herangezogenen Studien JADE DARE und JADE TEEN nicht nur in Hinblick auf das Alter der Patientenpopulation und die Behandlungsdauer, sondern insbesondere auch in Hinblick auf den eingesetzten Komparator voneinander ab: die Studie JADE DARE untersucht dabei nur den Vergleich gegenüber Placebo (+ Hintergrundtherapie) und nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab (+ Hintergrundtherapie).

Unabhängig davon zeigen sich für zentrale Endpunkte (Remission [Eczema Area and Severity Index 100, SCORing Atopic Dermatitis 100]; SCORing-Atopic-Dermatitis-Verbesserung um 90 % [SCORAD 90] sowie patientenberichtete Symptomatik [Patient Oriented Eczema Measure 0]), die die Grundlage für das positive Fazit der Dossierbewertung A22-06 mit dem zugehörigen Addendum A22-60 und des Beschlusses zum Verfahren von Abrocitinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bildeten, in der Studie JADE TEEN keine statistisch signifikanten Effekte. Lediglich bei der patientenberichteten Symptomatik in der Operationalisierung Patient Oriented Eczema Measure 0 bis 2 zeigt sich in der Studie JADE TEEN ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abrocitinib. Dabei beziehen sich die Ergebnisse ausschließlich auf den Vergleich gegenüber Placebo (+ Hintergrundtherapie) und nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab (+ Hintergrundtherapie). Der pU führt auch keine Informationsbeschaffung zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Mit einer solchen Informationsbeschaffung könnte der pU Studien bei Jugendlichen identifizieren, in denen Dupilumab zwar nicht direkt mit Abrocitinib verglichen wird, die aber grundsätzlich Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab für die vorliegende Fragestellung liefern könnten. Es ist anzumerken, dass es mit der aus der Dossierbewertung A19-75 bekannten Studie AD-1526 mindestens 1 RCT zu Dupilumab im Vergleich mit Placebo bei Jugendlichen gibt. Ob die Studien JADE TEEN und AD-1526 hinreichend ähnlich sind, um den Evidenztransfer zu stützen, ist jedoch unklar. Zumindest bestehen Unterschiede bei der Studiendauer sowie der Hintergrundtherapie.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Abrocitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Abrocitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Abrocitinib<sup>a</sup> – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Abrocitinib kann allein oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei atopischer Dermatitis angewendet werden.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren, TCS: topische Glukokortikoide</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abrocitinib im Vergleich mit Dupilumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren 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 Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abrocitinib<sup>a</sup>

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	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 [2]. b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 RCTs mit einer Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Abrocitinib (Stand zum 15.02.2024)
- bibliografische Recherche zu Abrocitinib (letzte Suche am 15.02.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Abrocitinib (letzte Suche am 15.02.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Abrocitinib (letzte Suche am 16.02.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Abrocitinib (letzte Suche am 10.05.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Abrocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab mit Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Der pU zieht daher zur Bewertung des Zusatznutzens von Abrocitinib bei Jugendlichen die bereits aus der Dossierbewertung A22-06 [3] sowie dem zugehörigen Addendum A22-60 [4] bekannte Studie JADE DARE mit Erwachsenen unter Durchführung eines Evidenztransfers heran.

Darüber hinaus stellt der pU Auswertungen der placebokontrollierten Studie JADE TEEN [5-9] mit Jugendlichen dar, um die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf Jugendliche zu überprüfen. Die Studie JADE TEEN identifiziert der pU aus seinem eigenen Studienpool als aus seiner Sicht beste verfügbare Evidenz für Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt I 3.2). Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Dupilumab führt der pU keine Informationsbeschaffung zu Studien mit Jugendlichen durch.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Abrocitinib im Vergleich mit Dupilumab bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, abzuleiten. Im Folgenden werden die vom pU vorgelegten Daten beschrieben und im Anschluss die fehlende Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens für die vorliegende Fragestellung begründet.

### I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten

#### Studie JADE DARE

Die Studie JADE DARE wurde bereits in der Dossierbewertung A22-06 [3] sowie dem zugehörigen Addendum A22-60 [4] zur Bewertung des Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt, herangezogen. Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Abrocitinib mit Dupilumab. Die Behandlungsdauer betrug 26 Wochen. Insgesamt wurden 727 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Abrocitinib 200 mg 1-mal täglich (N = 362) oder Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (N = 365) zugewiesen. Die ebenfalls zugelassene Abrocitinib-Dosierung 100 mg wurde in der Studie JADE DARE nicht untersucht.

Die Patientinnen und Patienten mussten während der gesamten Behandlungsdauer mindestens 2-mal täglich Emollienzen und an Stellen mit aktiven Läsionen 1-mal täglich mittelstark wirksame topische Glukokortikoide (TCS) anwenden. Auf Stellen mit Unverträglichkeit oder dünner Haut konnten schwach wirksame TCS, topische Calcineurininhibitoren (TCI) oder Phosphodiesterase(PDE)4-Inhibitoren eingesetzt werden. Die Hintergrundtherapie mit TCS, TCI oder ggf. PDE4-Inhibitoren wurde nach festgelegtem Schema deeskaliert bzw. reinitiiert. Eine Therapieeskalation (vom pU als Rescuetherapie bezeichnet) mit stark wirksamen TCS, systemischen Glukokortikoiden oder anderen systemischen Therapien gemäß Sidbury et al. [10] konnte nach Woche 4 erfolgen, wenn dies nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers notwendig war.

Für die ausführliche Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika der bereits bekannten Studie JADE DARE siehe Dossierbewertung A22-06 [3].

#### Studie JADE TEEN

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Abrocitinib und Placebo mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen. Im Anschluss bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an der Verlängerungsstudie JADE EXTEND [11] mit 100 mg oder 200 mg Abrocitinib teilzunehmen.

In die Studie JADE TEEN wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand folgender Kriterien zu Studienbeginn definiert: betroffene Körperoberfläche  $\geq 10$  %; Investigator Global Assessment (IGA)  $\geq 3$ , Eczema Area and Severity Index (EASI)  $\geq 16$  und Juckreiz mit einem Score von  $\geq 4$  auf der Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS). Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening entweder für mindestens 4 aufeinanderfolgende Wochen unzureichend auf medikamentöse topische Therapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis angesprochen oder eine Systemtherapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis erhalten haben oder es

musste eine Systemtherapie gemäß ärztlicher Einschätzung infragekommen. Aus den vorliegenden Informationen geht nicht hervor, wie ein unzureichendes Ansprechen definiert war oder anhand welcher Kriterien die Eignung für eine Systemtherapie festgestellt wurde.

Insgesamt wurden 287 Patientinnen und Patienten in die Studie JADE TEEN eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Abrocitinib 200 mg (N = 96), Abrocitinib 100 mg (N = 95) oder Placebo (N = 96) zugeteilt. Stratifizierungsfaktor war hierbei der Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4).

Grundsätzlich sind zur Behandlung von Jugendlichen beide in der Studie JADE TEEN eingesetzten Abrocitinib-Dosierungen (100 mg und 200 mg jeweils 1-mal täglich) gemäß Fachinformation zugelassen, wobei die empfohlene Anfangsdosierung für Jugendliche mit einem Gewicht unter 59 kg 100 mg 1-mal täglich beträgt; bei Jugendlichen mit einem Gewicht ab 59 kg kann eine Anfangsdosis von 100 mg oder 200 mg einmal täglich angezeigt sein [2]. Gemäß Fachinformation kann die Anfangsdosis je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit verringert oder erhöht werden. Unabhängig vom Alter sollte die Wahl der Anfangsdosis nach patientenindividuellen Merkmalen wie z. B. einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen erfolgen. Weiterhin sollte für die Erhaltungstherapie die niedrigste wirksame Dosis in Betracht gezogen werden. In der Studie JADE TEEN erfolgte die Zuweisung auf die beiden Interventionsarme und damit die Festlegung der Anfangsdosis ohne Berücksichtigung von patientenindividuellen Merkmalen wie dem Gewicht oder Risikofaktoren. Aufgrund der Ausschlusskriterien war die Teilnahme von Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren an der Studie JADE TEEN jedoch weitestgehend nicht möglich. Der pU stellt in Modul 4 A auf Interventionsseite ausschließlich den 200 mg-Arm sowie den Placeboarm dar. Zur Einschätzung der fehlenden patientenindividuellen Dosierung nach dem Körpergewicht siehe Abschnitt I 3.2.

Während der gesamten Behandlungsdauer mussten alle Patientinnen und Patienten mindestens 2-mal täglich Emollienzen als Hintergrundtherapie anwenden. An Stellen mit aktiven Läsionen wurden 1-mal täglich mittelstark wirksame TCS oder auf Stellen mit Unverträglichkeit oder dünner Haut schwach wirksame TCS, TCI oder PDE4-Inhibitoren angewendet. Die Hintergrundtherapie mit TCS, TCI oder ggf. PDE4-Inhibitoren wurde nach festgelegtem Schema deeskaliert bzw. reinitiiert (siehe Tabelle 7). Gemäß Studienprotokoll war eine Therapieeskalation mit stark wirksamen TCS, systemischen Glukokortikoiden oder anderen systemischen Therapien in der Studie nicht vorgesehen.

Koprimäre Endpunkte der Studie waren ein IGA 0–1 bei gleichzeitiger Verbesserung des IGA um  $\geq 2$  Punkte zu Woche 12 und ein EASI 75 zu Woche 12. Weiterhin wurden Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zur Charakterisierung der Studie JADE TEEN siehe auch Tabelle 6 und Tabelle 7 in I Anhang B.

## Vorgehen des pU

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation der Studie JADE DARE mit Erwachsenen heran, um deren Ergebnisse auf die Zielpopulation der Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu übertragen. Er begründet die Notwendigkeit eines Evidenztransfers damit, dass die von ihm in Modul 4 A zusätzlich dargestellte Studie JADE TEEN mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen im Kontext der Nutzenbewertung als zu kurz betrachtet werde und zudem die Studie placebokontrolliert sei. Dennoch ist der pU der Auffassung, dass die Ergebnisse der Studie JADE TEEN zur Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie JADE DARE auf die jugendliche Zielpopulation herangezogen werden können, da aus seiner Sicht die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer erfüllt sind. Er benennt hierzu unter Bezugnahme auf die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) verschiedene Kriterien [12,13]. So sei der Wirkmechanismus von Abrocitinib bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar und die Pathogenese und das Krankheitsbild hinreichend ähnlich. Zudem sei die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen identisch und ein Zusatznutzen von Abrocitinib bei Erwachsenen im vorliegenden Anwendungsgebiet festgestellt worden. Weiterhin lägen keine Effektmodifikationen durch das Alter in der Studie JADE DARE vor und es zeigten sich überwiegend hinreichend große Effekte in der Studie JADE TEEN. Zu letztgenannter Einschätzung kommt der pU durch Vergleich ausschließlich der Interventionsarme mit Abrocitinib in der Dosis 200 mg der Studien JADE DARE und JADE TEEN zu Woche 12.

Darüber hinaus begründet der pU seine ausschließliche Betrachtung der Studie JADE TEEN zu Jugendlichen damit, dass in dieser Studie im Gegensatz zu den Studien JADE MONO 1 [14] und JADE MONO 2 [15], in die ebenfalls Jugendliche eingeschlossen wurden, eine Hintergrundtherapie analog zur Studie JADE DARE verabreicht wurde, und daher die Studie JADE TEEN im Zusammenhang mit der Übertragung der Ergebnisse der Studie JADE DARE die beste verfügbare Evidenz für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liefere.

### I 3.2 Bewertung der Daten und des Vorgehens des pU

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Abrocitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

#### Studie JADE TEEN für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die Studie JADE TEEN ist in Übereinstimmung mit dem pU für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet, da zum einen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. In der Studie JADE TEEN erhielten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm Placebo in Kombination mit einer topischen



Hintergrundtherapie (siehe Tabelle 7). Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA allerdings Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI) festgelegt. Zum anderen beträgt die Behandlungsdauer der vom pU herangezogenen Studie JADE TEEN 12 Wochen und erfüllt somit nicht die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Eine Behandlungsdauer von 12 Wochen ist insgesamt zu kurz, um langfristige Effekte von Abrocitinib auf den chronischen-entzündlichen Verlauf der atopischen Dermatitis zu beurteilen.

### **Weitere Unsicherheiten**

#### *Eignung der Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie*

Gemäß der Checkliste „Indikationsstellung für die Systemtherapie: Jugendliche“ zur S3-Leitlinie Neurodermitis sind für die Einleitung einer Systemtherapie oder bei Umstellung auf eine andere Systemtherapie verschiedene Kriterien zu prüfen [16]. Demnach ist eine Systemtherapie für Patientinnen und Patienten geeignet, wenn ein relevanter objektiver Schweregrad, eine relevante subjektive Belastung sowie ein fehlendes Therapieansprechen vorliegen. In der europäischen Leitlinie werden hingegen keine stringenten subjektiven Kriterien bezüglich der Indikationsstellung zur systemischen Therapie gefordert [17-19].

Der relevante objektive Schweregrad sowie das fehlende Therapieansprechen sind bereits durch die Einschlusskriterien der Studie JADE TEEN (siehe Abschnitt 13.1) erfüllt. Zur Beurteilung der relevanten subjektiven Belastung werden gemäß der oben genannten Checkliste 3 Kriterien genannt: (Children's) Dermatology Life Quality Index (cDLQI / DLQI)  $> 10$ , Juckreiz  $> 6$  auf einer visuellen Analogskala (VAS) oder NRS von 0 bis 10 oder eine relevante Störung des Nachtschlafs aufgrund von Juckreiz / Ekzem. Für die Störung des Nachtschlafs wird kein konkreter Schwellenwert genannt, ab dem von einer relevanten Störung ausgegangen werden kann. Zudem liegen für die Studie JADE TEEN zudem keine separaten Auswertungen zu Schlafstörungen vor. Daher wird dieses Kriterium im Folgenden nicht weiter betrachtet. In der Studie JADE TEEN haben nach eigenen Berechnungen basierend auf Mittelwerten und Standardabweichungen unter Annahme einer Normalverteilung in der Studienpopulation über 71 % der Patientinnen und Patienten einen cDLQI  $\geq 11$  zu Studienbeginn. Über 71 % der Patientinnen und Patienten haben zu Studienbeginn einen Peak Pruritus  $\geq 7$  auf einer NRS. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientenpopulation mit einem cDLQI  $\geq 11$  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. Trotz dieser Unsicherheit wird insgesamt davon ausgegangen, dass für die Studienpopulation der Studie JADE TEEN eine systemische Therapie infrage kommt.

### *Abrocitinib-Dosierung unabhängig vom Körpergewicht*

Wie oben beschrieben, stellt der pU in Modul 4 A für die Studie JADE TEEN auf Interventionsseite ausschließlich den Studienarm dar, in der Abrocitinib in der 200 mg-Dosierung verabreicht wurde. Der Grund dafür ist vermutlich, dass Abrocitinib in der Studie JADE DARE lediglich in der Dosierung 200 mg eingesetzt wurde und der pU eine bessere Vergleichbarkeit der Interventionsarme der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den von ihm vorgenommenen Evidenztransfer schaffen wollte.

Gemäß Fachinformation richtet sich die Anfangsdosis bei Jugendlichen insbesondere nach dem Körpergewicht. Nach eigenen Berechnungen basierend auf Mittelwerten und Standardabweichungen unter Annahme einer Normalverteilung wiesen in im 200-mg-Abrocitinibarm der Studie JADE TEEN ca. 48 % der Patientinnen und Patienten ein geringeres Gewicht als 59 kg auf und erhielten damit nicht die zulassungskonforme Anfangsdosis für diese Altersgruppe. Weiterhin war eine Dosisanpassung je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit in der Studie JADE TEEN nicht erlaubt. Es gibt keine klaren Kriterien für den Zeitpunkt einer Therapieanpassung insbesondere nach Therapieansprechen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass innerhalb einer Behandlungsdauer von 12 Wochen wie in der Studie JADE TEEN in der Regel noch keine umfänglichen Dosisanpassungen notwendig sind. Daher bleibt die Einschränkung der fehlenden Möglichkeit einer Dosisanpassung für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz.

### **Übertragung der Ergebnisse der Studie JADE DARE auf Jugendliche nicht möglich**

Wie beschrieben überträgt der pU die Ergebnisse der Studie JADE DARE bei Erwachsenen auf die Zielpopulation der Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Unter bestimmten Umständen ist eine Übertragbarkeit von Ergebnissen von einer Population auf eine andere Population möglich, für die keine oder nur unzureichende Daten zur Verfügung stehen. Zur Überprüfung der Übertragbarkeit legt der pU in Modul 4 A für die Population der Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, Ergebnisse der Studie JADE TEEN vor, wobei er die Darstellung auf den 200-mg-Abrocitinibarm sowie den Placeboarm beschränkt. Weitere RCTs im Anwendungsgebiet, die ebenfalls Vergleiche von Abrocitinib gegenüber Placebo umfassen (vom pU werden die Studien JADE MONO 1 und JADE MONO 2 genannt, siehe Abschnitt I 3.1), berücksichtigt der pU bei der Übertragung der Ergebnisse der Studie JADE DARE mit erwachsenen Patientinnen und Patienten nicht. Dadurch, dass nur in der Studie JADE TEEN eine Hintergrundtherapie analog zur Studie JADE DARE verabreicht wurde, erscheint das Vorgehen des pU für Jugendliche nur die Studie JADE TEEN zu betrachten grundsätzlich nachvollziehbar.

In der vorliegenden Datenkonstellation ist die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie JADE DARE auf Jugendliche jedoch nicht möglich. Zwar sind Pathogenese und Krankheitsbild der atopischen Dermatitis sowie der Wirkmechanismus von Abrocitinib

zwischen Erwachsenen und Jugendlichen hinreichend ähnlich [20-23]; weitere Voraussetzungen für eine Übertragung von Ergebnissen von Erwachsenen auf die jugendliche Zielpopulation allerdings nicht erfüllt. So weichen die von pU herangezogenen Studien JADE DARE und JADE TEEN nicht nur in Hinblick auf das Alter der Patientenpopulation und die Behandlungsdauer, sondern insbesondere auch in Hinblick auf den eingesetzten Komparator voneinander ab: die Studie JADE DARE untersucht dabei nur den Vergleich gegenüber Placebo (+ Hintergrundtherapie) und nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab (+ Hintergrundtherapie).

### **Weitere Anmerkungen zur Übertragung des pU**

Es zeigen sich für zentrale Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität (Remission [EASI 100, SCORing Atopic Dermatitis 100]; SCORing-Atopic-Dermatitis-Verbesserung um 90 % [SCORAD 90] sowie patientenberichtete Symptomatik [Patient Oriented Eczema Measure 0]), die die Grundlage für das positive Fazit der Dossierbewertung A22-06 [3] mit dem zugehörigen Addendum A22-60 [4] und des Beschlusses zum Verfahren von Abrocitinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten [24,25] bildeten, in der Studie JADE TEEN keine statistisch signifikanten Effekte. Lediglich bei der patientenberichteten Symptomatik in der Operationalisierung Patient Oriented Eczema Measure 0 bis 2 zeigt sich in der Studie JADE TEEN ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abrocitinib.

Darüber hinaus zeigt sich in der Studie JADE TEEN bei den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten für den Endpunkt Juckreiz (Verbesserung Peak Pruritus NRS um  $\geq 4$  Punkte) ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abrocitinib, während sich bei den Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abrocitinib für den Endpunkt Übelkeit (bevorzugter Begriff [PT], unerwünschte Ereignisse [UEs]) zeigt. Dabei beziehen sich die Ergebnisse ausschließlich auf den Vergleich gegenüber Placebo (+ Hintergrundtherapie) und nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab (+ Hintergrundtherapie). Der pU selbst basiert seine Einschätzung lediglich auf dem Vergleich der Abrocitinib-Arme beider Studien, also weder gegenüber einer Hintergrundtherapie noch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab. Aus der Studie JADE DARE betrachtet der pU den Abrocitinibarm ohne Einschränkung auf das jüngste Altersstratum (siehe unten). Der pU führt zudem keine Informationsbeschaffung zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Mit einer solchen Informationsbeschaffung könnte der pU Studien bei Jugendlichen identifizieren, in denen Dupilumab zwar nicht direkt mit Abrocitinib verglichen wird, die aber grundsätzlich Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab für die vorliegende Fragestellung liefern könnten. Es ist anzumerken, dass es mit der aus der Dossierbewertung A19-75 [26] bekannten Studie AD-1526 mindestens 1 RCT zu Dupilumab bei Jugendlichen gibt. Ob die Studien JADE TEEN und AD-1526 hinreichend ähnlich sind, um den Evidenztransfer zu stützen, ist jedoch

unklar. Zumindest bestehen Unterschiede bei der Studiendauer sowie der Hintergrundtherapie.

Weiterhin ist anzumerken, dass die bestmögliche Annäherung an die Zielpopulation das jüngste Altersstratum ( $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre) der Studie JADE DARE darstellt. Dies gilt auch vor dem Hintergrund, dass in der Studie JADE DARE entgegen der Einschätzung des pU (siehe Abschnitt I 3.1) im Addendum A22-60 für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik, operationalisiert als Patient Oriented Eczema Measure 0, eine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter auftrat und hiernach eine nach dem Alter getrennte Ableitung des Zusatznutzen vorgenommen wurde [4]. Für das relevante Altersstratum ( $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre) liegen weder Angaben zu Patientencharakteristika noch Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten in der Dossierbewertung A22-06 und dem zugehörigen Addendum A22-60 vor. Eine vergleichende Gegenüberstellung von Patientencharakteristika und Ergebnissen für das relevante Altersstratum ist daher nicht bzw. nur eingeschränkt möglich. Dies wäre jedoch erforderlich, um beurteilen zu können, ob eine Übertragung der Ergebnisse aus der Studie JADE DARE auf die Zielpopulation möglich ist.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass in der Studie JADE DARE Abrocitinib und Dupilumab ausschließlich in der höheren zugelassenen Dosierung (200 mg bzw. 300 mg) zum Einsatz kamen. Zu den gleichermaßen zugelassenen Dosierungen 100 mg (Abrocitinib) und 200 mg (Dupilumab), die gemäß Fachinformation bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von  $< 59$  kg /  $< 60$  kg verabreicht werden sollen, liegen keine Daten vor.

Zusammenfassend ist auf Basis der vorliegenden Daten die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie JADE DARE auf Jugendliche nicht möglich.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Abrocitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Abrocitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Abrocitinib<sup>a</sup> – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Abrocitinib kann allein oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei atopischer Dermatitis angewendet werden [2]. b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren, TCS: topische Glukokortikoide		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Abrocitinib bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, im Vergleich zu Dupilumab ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Pfizer. Cibinqo 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abrocitinib (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-06\\_abrocitinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-06_abrocitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abrocitinib (atopische Dermatitis) – Addendum zum Auftrag A22-06 [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-60\\_abrocitinib\\_addendum-zum-auftrag-a22-06\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-60_abrocitinib_addendum-zum-auftrag-a22-06_v1-0.pdf).
5. Pfizer. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, multi center study investigating the efficacy and safety of PF 04965842 co administered with background medicated topical therapy in adolescent participants 12 to <18 years of age with moderate to severe atopic dermatitis [online]. [Zugriff: 31.05.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003804-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003804-37).
6. Pfizer. JAK1 Inhibitor With Medicated Topical Therapy in Adolescents With Atopic Dermatitis (JADE TEEN) [online]. 2022 [Zugriff: 31.05.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03796676>.
7. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. JAMA dermatology 2021; 157(10): 1165-1173. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.2830>.
8. Pfizer. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study Investigating the Efficacy and Safety of PF-04965842 Co-Administered With Background Medicated Topical Therapy in Adolescent Participants 12 to <18 Years of Age With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis; study B7451036; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
9. Pfizer. Zusatzanalysen zu den Studien B7451050 (JADE DARE) und B7451036 (JADE TEEN) [unveröffentlicht]. 2024.

10. 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://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.030>.
11. 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]. 2024 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422822>.
12. European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development [online]. 2013. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-extrapolation-efficacy-safety-medicine-development\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-extrapolation-efficacy-safety-medicine-development_en.pdf).
13. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics [online]. 2018. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf).
14. Simpson EL, Sinclair R, Forman S et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396(10246): 255-266. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30732-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30732-7).
15. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156(8): 863-873. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1406>.
16. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M et al. Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen [online]. 2021. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027check-jugend\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027check-jugend_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf).
17. Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(12): 2717-2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.
18. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36(9): 1409-1431. <https://doi.org/10.1111/jdv.18345>.
19. 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://doi.org/10.1111/jdv.14891>.



20. Werfel T, Ott H. S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027) [online]. 2023. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027|\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027|_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf).
21. Akdis CA, Akdis M, Bieber T et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. J Allergy Clin Immunol 2006; 118(1): 152-169. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.045>.
22. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? J Allergy Clin Immunol 2017; 139(4S): S58-S64. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.008>.
23. European Medicines Agency. EPAR - Public Assessment report: Cibinqo. International non-proprietary name: Abrocitinib. Procedure No. EMEA/H/C/005452/0010 [online]. 2024. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cibinqo-h-c-005452-0010-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cibinqo-h-c-005452-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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); Abrocitinib (Atopische Dermatitis) [online]. 2022 [Zugriff: 09.07.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8636/2022-07-07\\_AM-RL-XII\\_Abrocitinib\\_D-771\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8636/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_TrG.pdf).
25. 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); Abrocitinib (Atopische Dermatitis) [online]. 2022 [Zugriff: 09.07.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07\\_AM-RL-XII\\_Abrocitinib\\_D-771\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_BAnz.pdf).
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-75\\_dupilumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-75_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
27. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol 1980; 60(Suppl 92). <https://doi.org/10.2340/00015555924447>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Abrocitinib**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(abrocitinib OR PF-04965842) [Other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
abrocitinib* OR PF-04965842 OR PF04965842 OR (PF 04965842)

**I Anhang B Charakterisierung der Studie JADE TEEN**

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU vorgelegten Studie JADE TEEN – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
JADE TEEN	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis <sup>b, c</sup> , für die eine systemische Therapie infrage kommt <sup>d</sup>	Abrocitinib 100 mg (N = 95) <sup>e, f, g</sup> Abrocitinib 200 mg (N = 96) <sup>e</sup> Placebo (N = 96) <sup>e</sup>	Screening: 4 Wochen  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 4 Wochen <sup>h</sup>	99 Studienzentren in: Australien, China, Deutschland, Italien, Japan, Lettland, Mexiko, Polen, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA  02/2019–04/2020	koprimär: IGA 0–1 zu Woche 12 bei gleichzeitiger Verbesserung des IGA $\geq 2$ Punkte zu Woche 12, EASI-75 zu Woche 12  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. gesicherte AD-Diagnose bei der Screening- und Baseline-Visite gemäß den Kriterien nach Hanifin und Rajka [27]</p> <p>c. Laut Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn folgende Kriterien erfüllen: betroffene Körperoberfläche <math>\geq 10</math> %; IGA <math>\geq 3</math>, EASI <math>\geq 16</math> und Peak Pruritus NRS <math>\geq 4</math>.</p> <p>d. Laut Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten eines der folgenden Kriterien erfüllen: innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening dokumentierte Vorgeschichte eines unzureichenden Ansprechens auf medikamentöse topische Therapien zur Behandlung der AD für <math>\geq 4</math> aufeinanderfolgende Wochen, erhaltene systemische AD-Therapie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening oder Kandidatin bzw. Kandidat für eine Systemtherapie nach Einschätzung der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes.</p> <p>e. Während der gesamten Behandlungsdauer mussten die Patientinnen und Patienten in beiden Armen Emollienzen sowie an Stellen mit aktiven Läsionen medikamentöse topische Therapien anwenden (siehe Tabelle 7).</p> <p>f. 2 Patientinnen und Patienten erhielten keine Studienmedikation.</p> <p>g. Der pU hält den Arm für die vorliegende Nutzenbewertung für nicht relevant und verzichtet auf eine Darstellung in Modul 4 A.</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Verlängerungsstudie B7451015 mit 100 mg oder 200 mg Abrocitinib teilnahmen</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 (Studie JADE TEEN) – RCT, direkter Vergleich: Abrocitinib vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
JADE TEEN	Abrocitinib 100 mg/Tag, oral bis Woche 12 <sup>a</sup> Abrocitinib 200 mg/Tag, oral bis Woche 12	Placebo 1-mal/Tag, oral bis Woche 12
<p><b>Hintergrundtherapie<sup>b, c</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Emollienzen ohne aktive Inhaltsstoffe oder andere Additiva (z. B. Hyaluronsäure, Urea, Ceramide oder Filaggrin-Abbauprodukte), mindestens 2-mal täglich ab 7 Tage vor Studienbeginn (Tag 1) und während der gesamten Studiendauer</li> <li>▪ ab Tag 1: TCS 1-mal täglich an Stellen mit aktiven Läsionen:            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"> <li>▫ bei kontrollierten Läsionen (läsionsfreies oder beinahe läsionsfreies Hautbild) TCS 1-mal täglich für weitere 7 Tage, dann Absetzen der TCS</li> <li>▫ bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit mittelstark oder schwach wirksamen TCS</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Anpassung der Studienbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Dosisanpassung erlaubt</li> <li>▪ Eine Unterbrechung der Studienmedikation für ≤ 4 aufeinanderfolgende Tage oder für ≤ 7 Tage insgesamt zwischen den Studienbehandlungen war erlaubt. Zur Gewährleistung der Sicherheit der Studienteilnehmenden war eine temporäre Unterbrechung ≤ 14 Tage in Absprache mit dem Sponsor erlaubt.</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systemische JAK-Inhibitoren</li> <li>▪ Dupilumab ab 6 Wochen vor Studienbeginn, andere Biologika ab 12 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger andauerte) vor Studienbeginn</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe ab 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▪ orale immunsuppressive Therapie (z. B. mit Glukokortikoiden oder Ciclosporin) ab 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger andauerte) vor Studienbeginn</li> <li>▪ 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</li> <li>▪ Fototherapie, regelmäßiger Solariumbesuch (&gt; 2-mal pro Woche) oder pflanzliche Arzneimittel mit potenzieller oder erwiesener Wirkung bei AD ab 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> <p><b>Erlaubte AD-Begleitbehandlung<sup>b</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Antihistaminika</li> </ul>		
<p>a. Der pU hält den Arm für die vorliegende Nutzenbewertung für nicht relevant und verzichtet auf eine Darstellung in Modul 4 A.</p> <p>b. nicht direkt vom Sponsor bzw. dem Studienzentrum gestellt</p> <p>c. Medikamentöse topische Therapien mit potenzieller Wirkung bei AD (z. B. Kortikosteroide, Calcineurininhibitoren, antibiotische Salben, Teer, topische Antihistaminika) mussten innerhalb 1 Woche vor Studienbeginn (Tag 1) abgesetzt werden (orale Antihistaminika waren erlaubt).</p> <p>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</p>		

## I Anhang C 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.*

#### Dosierung

*Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 100 mg oder 200 mg einmal täglich, basierend auf den patientenindividuellen Merkmalen:*

- *Eine Anfangsdosis von 100 mg einmal täglich wird bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE), schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Spricht der Patient nicht ausreichend auf 100 mg einmal täglich an, kann die Dosis auf 200 mg einmal täglich erhöht werden.*
- *Eine Dosis von 200 mg einmal täglich kann bei Patienten angezeigt sein, die kein erhöhtes Risiko für VTE, MACE und maligne Erkrankungen bei hoher Krankheitslast haben, oder bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf 100 mg einmal täglich. Sobald die Erkrankung unter Kontrolle ist, sollte die Dosis auf 100 mg einmal täglich reduziert werden. Bleibt die Erkrankung nach Dosisreduktion nicht unter Kontrolle, kann eine erneute Behandlung mit 200 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden. Bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit einem Körpergewicht von 25 kg bis < 59 kg beträgt die empfohlene Anfangsdosis 100 mg einmal täglich. Spricht der Patient nicht ausreichend auf eine Dosierung von 100 mg einmal täglich an, kann die Dosis auf 200 mg einmal täglich erhöht werden. Bei Jugendlichen, die mindestens 59 kg wiegen, kann eine Anfangsdosis von 100 mg oder 200 mg einmal täglich angezeigt sein.*

*Es sollte die niedrigste wirksame Dosis für die Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden.*

*Bei Patienten, bei denen nach 24 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.*

*Cibinqo® kann allein oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei AD angewendet werden.*

### 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).

Bei Patienten, die säurereduzierende Mittel (z. B. Antazida, Protonenpumpenhemmer und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten) erhalten, ist eine Dosis von 200 mg Abrocitinib einmal täglich in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### **Besondere Patientengruppen**

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung, d. h. einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration rate, eGFR) von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 ml/min bis < 60 ml/min) sollte die empfohlene Dosis Abrocitinib um die Hälfte auf 100 mg bzw. 50 mg 1-mal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 50 mg 1-mal täglich. Die Tageshöchstosis beträgt 100 mg (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Abrocitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) unter Nierenersatztherapie nicht untersucht.

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist Abrocitinib kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

#### Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter beträgt die empfohlene Dosis 100 mg 1-mal täglich (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### Kinder und Jugendliche

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cibinqo® bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor.*

### **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**

*Bei folgenden Patienten sollte Abrocitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:*

- *Patienten im Alter von 65 Jahren und älter*
- *Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie aktuelle oder ehemalige Langzeitraucher)*
- *Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. bestehende Malignome oder maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte)*
- *Infektionen/Schwerwiegende Infektionen*
  - *Tuberkulose*
  - *Virusreaktivierung*
- *Impfungen*
- *Venöse thromboembolische Ereignisse*
- *Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)*
- *Maligne Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs [non-melanoma skin cancer, NMSC])*
- *Nicht-melanozytärer Hautkrebs*
- *Hämatologische Anomalien*
- *Lipide*
- *Ältere Patienten*

- *Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter*
- *Immundefizienz und Immunsuppressiva*
- *Sonstige Bestandteile*
  - *Lactose-Monohydrat*
  - *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. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen zeigten sich unter Abrocitinib embryofetale Letalität und Skelettveränderungen bei den Feten trächtiger Ratten und Kaninchen. Bei Ratten gab es zudem Auswirkungen auf die Geburt und peri-/ postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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. Abrocitinib ging in die Muttermilch laktierender Ratten über. 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).“*



## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.14
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II Anhang A Arzneimitteltherapien aus Schritt 2 (Patientinnen und Patienten mit Verordnung erkrankungsspezifischer Arzneimittel).....</b>	<b>II.22</b>
<b>II Anhang B Operationalisierung des pU von Schritt 4b2 (Patientinnen und Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle) .....</b>	<b>II.24</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.17
Tabelle 3: In der GKV-Routinedatenanalyse herangezogene Arzneimittel und deren Einteilung in Kategorien.....	II.22
Tabelle 4: Operationalisierung von unzureichender Krankheitskontrolle.....	II.24

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
---	------

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
BfArM	Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
M2Q	mindestens 2 Quartale
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikoide

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die atopische Dermatitis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Fachinformation. Demnach wird Abrocitinib angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, für die eine systemische Therapie infrage kommt [1]. Die Zielpopulation in der vorliegenden Bewertung umfasst nur die Patientengruppe der Jugendlichen ab 12 bis  $<18$  Jahren, die durch die Zulassungsweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1] zu entnehmen ist, dass Abrocitinib u. a. bei Patientinnen und Patienten mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte) nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Implikationen dieser Einschränkungen für die Zielpopulation sind Modul 3 A nicht zu entnehmen.

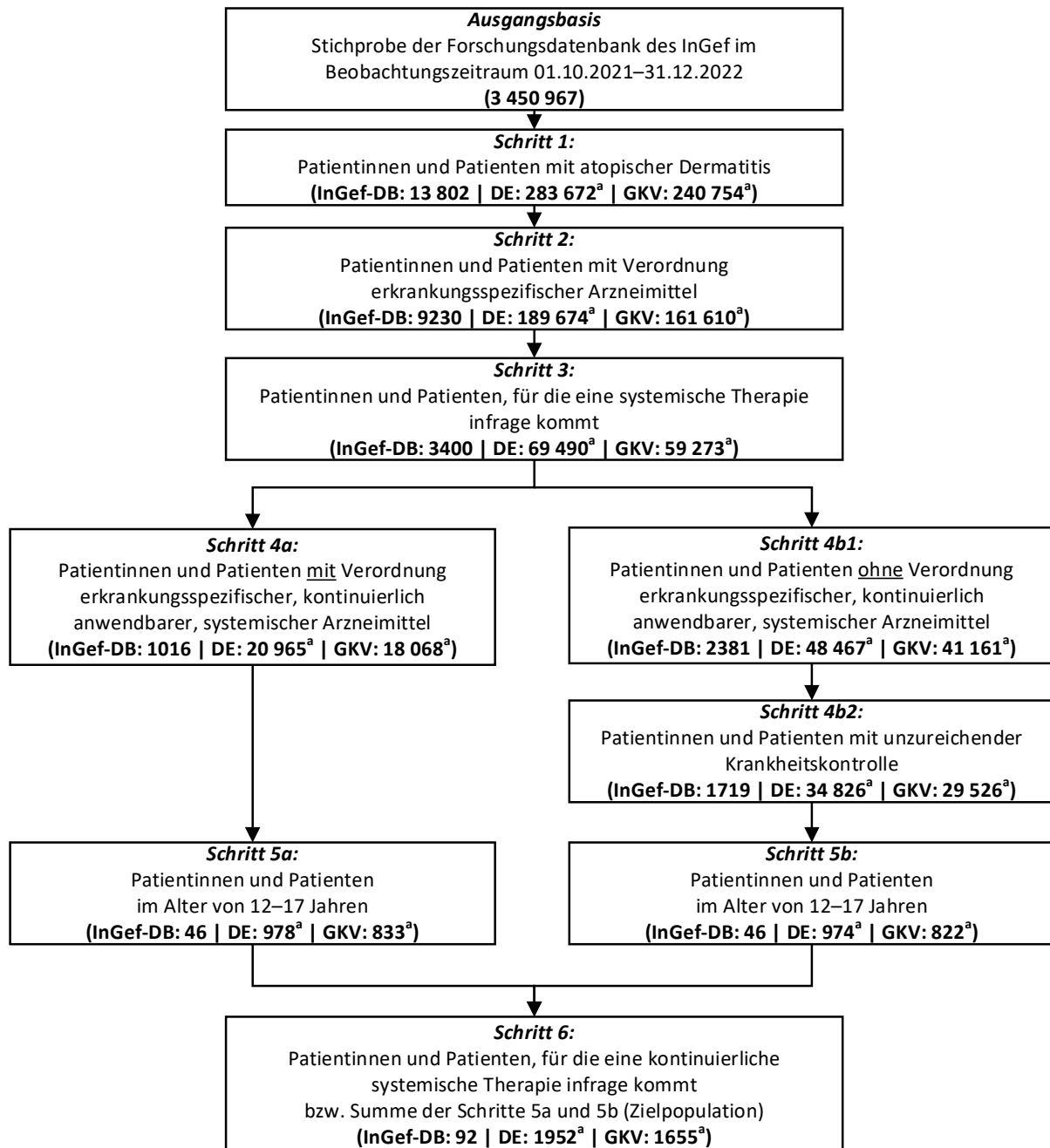
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU gibt an, dass weiterhin ein therapeutischer Bedarf an wirksamen, sicheren und dauerhaft anwendbaren Therapieoptionen besteht, die gleichzeitig einfach anzuwenden sind, beispielsweise durch eine orale Applikationsform, um die Therapietreue zu erhöhen. Zudem bestehe ein Bedarf an Therapien mit schnellem Wirkeintritt, die das Leitsymptom des Juckreizes dauerhaft lindern und die Lebensqualität der Betroffenen verbessern.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. nach Altersgruppen stratifizierte Hochrechnung der InGef-Daten auf die Bevölkerung Deutschlands und die GKV-Population

DB: Datenbank; DE: Deutschland; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

## **Allgemeines Vorgehen des pU**

### ***GKV-Routinedatenanalyse***

Die Grundlage zur Schätzung der Patientenzahlen bildet eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) [2,3]. Die Forschungsdatenbank umfasst laut Aussage des pU Abrechnungsdaten von circa 50 gesetzlichen Krankenkassen. Für die Analyse wurde eine Stichprobe von circa 4 Millionen Versicherten herangezogen, die laut pU hinsichtlich Alter und Geschlecht als repräsentativ für die deutsche Bevölkerung angesehen werden kann. Die Analysen umfassen Abrechnungsdaten des Zeitraums 01.10.2019 bis 31.12.2022, wobei der pU den Zeitraum vom 01.10.2019 bis 30.09.2021 als Vorindexzeitraum und den Zeitraum vom 01.10.2021 bis 30.09.2022 als Indexzeitraum festlegt. Der Zeitraum vom 01.10.2021 bis zum 31.12.2022 wurde als Beobachtungszeitraum deklariert.

### ***Hochrechnung***

Für sämtliche Schritte der Herleitung weist der pU jeweils die Fallzahlen der Stichprobe sowie hochgerechnet diejenigen der GKV-Population und der Gesamtbevölkerung Deutschlands aus (siehe Abbildung 1). Dabei erfolgte die Hochrechnung dem Bericht zur Routinedatenanalyse zufolge jeweils stratifiziert nach den Altersgruppen 2 bis 11 Jahre, 12 bis 17 Jahre und  $\geq 18$  Jahre [3]. Als Datenquellen für die Hochrechnung nennt der pU für die GKV-Population die KM6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit und für die deutsche Bevölkerung Daten des Statistischen Bundesamtes.

### **Ausgangsbasis**

Aus einer Gesamtheit von 4 728 945 Versicherten in der InGef-Datenbank im Indexzeitraum wurden für die Ausgangsbasis 3 450 967 Versicherte ausgewählt, auf die folgende Kriterien zutraten:

- durchgängig versichert im Vorindexzeitraum sowie im Indexzeitraum und
- durchgängig versichert oder verstorben im Beobachtungszeitraum und
- Alter  $\geq 2$  Jahre im Indexzeitraum

Versicherte mit fehlenden Angaben zu Alter oder Geschlecht wurden ausgeschlossen.

### **Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis**

Innerhalb der Population der Ausgangsbasis wurden Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis anhand der Codes L20.8 (Sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem) und L20.9 (Atopisches [endogenes] Ekzem, nicht näher bezeichnet) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), identifiziert. Die Codes mussten



- im Indexzeitraum als mindestens 2 ambulant gesicherte Diagnosen innerhalb 2 verschiedener Quartale (M2Q-Kriterium) und / oder als mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose vorliegen. Dabei musste mindestens 1 Diagnose aus der fachärztlichen Versorgung stammen (bei Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren Dermatologinnen und Dermatologen, bei Patientinnen und Patienten im Alter von  $< 18$  Jahren Dermatologinnen und Dermatologen oder Kinderärztinnen und -ärzte).
- im Vorindexzeitraum als mindestens 2 ambulant gesicherte Diagnosen und / oder als mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose bei Entlassung vorliegen.

Die eben genannten Kriterien trafen auf 13 802 Patientinnen und Patienten in der InGef-Datenbank zu. Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung bzw. GKV-Population weist der pU eine Anzahl von 283 672 bzw. 240 754 Patientinnen und Patienten aus.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Verordnung erkrankungsspezifischer Arzneimittel**

Die Patientenpopulation aus Schritt 1 wird auf diejenigen reduziert, bei denen während des Indexzeitraumes mindestens 1 Verordnung eines für die Therapie der atopischen Dermatitis spezifischen Arzneimittels der vom pU definierten Kategorie 2 (topische Glukokortikoide [TCS] der Klassen 2 bis 4 und topische Calcineurininhibitoren [TCI]) und Kategorie 3 (systemische Arzneimittel) dokumentiert war. Die vom pU gewählten Therapien und Kategorien finden sich in der S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]“ (2023) [4]. Eine Verordnung wurde nur dann berücksichtigt, wenn im selben Quartal eine atopische Dermatitis dokumentiert war (mindestens 1 Code L20.8 oder L20.9 gemäß ICD-10-GM aus dem stationären Bereich als Haupt- oder Nebendiagnose bei Entlassung und / oder als ambulant gesicherte Diagnose). Die betreffenden Arzneimittel wurden über ihre Anatomisch-therapeutischen-chemischen Codes (ATC)<sup>1</sup> bzw. Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) ermittelt und sind in Tabelle 3 in II Anhang A dargestellt.

In der InGef-Datenbank wurden dadurch 9230 Patientinnen und Patienten selektiert. Für die deutsche Bevölkerung weist der pU eine entsprechende Anzahl in Höhe von 189 674 Patientinnen und Patienten aus, für die GKV-Population 161 610 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt**

Die Patientenpopulation aus Schritt 2 wird auf diejenigen eingeschränkt, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Dies wurde in der Routinedatenanalyse über das

---

<sup>1</sup> Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) sowie des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage dienten die Versionen der Jahre 2019 [5] und 2022 [6].

Vorliegen von mindestens 1 Verordnung eines systemischen Arzneimittels der Kategorie 3 (siehe Tabelle 3) während des Index- oder Vorindexzeitraumes operationalisiert. Außerdem musste im selben Quartal der Verordnung eine atopische Dermatitis dokumentiert sein (mindestens 1 Diagnose [L20.8 oder L20.9 gemäß ICD-10-GM] aus dem stationären Bereich als Haupt- oder Nebendiagnose bei Entlassung und / oder als ambulant gesicherte Diagnose).

Die genannten Kriterien trafen auf 3400 Patientinnen und Patienten in der InGef-Datenbank zu. Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung bzw. GKV-Population weist der pU eine Anzahl von 69 490 bzw. 59 273 Patientinnen und Patienten aus.

#### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt**

Ausgehend von der Patientenpopulation aus Schritt 3, wird in der Routinedatenanalyse eine weitere Einschränkung der Population vorgenommen auf diejenigen, für die eine kontinuierliche Therapie infrage kommt. Für die Operationalisierung wurden die 2 nachfolgend beschriebenen Ansätze (4a und 4b) gewählt.

##### ***Schritt 4a: Patientinnen und Patienten mit Verordnung erkrankungsspezifischer, kontinuierlich anwendbarer, systemischer Arzneimittel***

In diesem Ansatz wurden in der Patientenpopulation aus Schritt 3 im Weiteren nur diejenigen Patientinnen und Patienten belassen, deren verordnetes systemisches Arzneimittel einer der Kategorien 3.c bis 3.h (siehe Tabelle 3 in II Anhang A) entsprach. Dabei handelt es sich um kontinuierliche systemische Arzneimitteltherapien, die zum einen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die kontinuierliche Gabe zugelassen sind und zum anderen um Off-Label-Therapien, die in der S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]“ (2023) [4] für die Langzeittherapie genannt werden. In der InGef-Datenbank traf dieses Kriterium auf 1019 Patientinnen und Patienten zu.

Außerdem musste auch bei diesen Verordnungen innerhalb desselben Quartals mindestens 1 Diagnose der atopischen Dermatitis (Codes L20.8 oder L20.9 gemäß ICD-10-GM aus dem stationären Bereich als Haupt- oder Nebendiagnose bei Entlassung und / oder als ambulant gesicherte Diagnose) vorliegen. Dies traf auf 1016 Patientinnen und Patienten der InGef-Datenbank zu und hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung bzw. GKV-Population weist der pU jeweils 20 965 bzw. 18 068 Patientinnen und Patienten aus.

##### ***Schritt 4b: Patientinnen und Patienten ohne Verordnung erkrankungsspezifischer, kontinuierlich anwendbarer, systemischer Arzneimittel***

In diesem Ansatz geht der pU davon aus, dass auch für Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 ohne die Verordnung einer kontinuierlichen Systemtherapie eine solche infrage kommt, wenn die atopische Dermatitis im selben Zeitraum oder danach unzureichend

kontrolliert war. Dies wurde in der Routinedatenanalyse über die nachfolgenden Schritte 4b1 und 4b2 operationalisiert:

*Schritt 4b1: Patientinnen und Patienten ohne Verordnung erkrankungsspezifischer, kontinuierlich anwendbarer, systemischer Arzneimittel*

Während in Schritt 4a diejenigen Patientinnen und Patienten mit Verordnung einer erkrankungsspezifischen, kontinuierlich anwendbaren Systemtherapie herangezogen wurden (n = 1019), gingen in die weitere Analyse des Schrittes 4b im Umkehrschluss 2381 der 3400 Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 ein. Entsprechend wurden – jeweils hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung und die GKV-Population – 48 467 bzw. 41 161 Patientinnen und Patienten in diesem Schritt herangezogen.

*Schritt 4b2: Patientinnen und Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle*

Der pU operationalisiert das Vorliegen einer unzureichenden Krankheitskontrolle bei Patientinnen und Patienten ohne Arzneimittelverordnung der Kategorien 3.c bis 3.h über mehrere Kriterien (siehe Tabelle 4 in II Anhang B), von denen mindestens 1 Kriterium während des Indexzeitraumes zutreffen musste. Auf diese Weise wurde die InGef-Population auf 1719 Patientinnen und Patienten reduziert. Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung bzw. GKV-Population weist der pU 34 826 bzw. 29 526 Patientinnen und Patienten aus.

### **Schritte 5a und 5b: Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren**

Da sich das vorliegende Anwendungsgebiet von Abrocitinib auf Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren bezieht [1], werden die Patientenzahlen aus den Schritten 4a und 4b2 entsprechend auf jeweils 46 Patientinnen und Patienten in der InGef-Datenbank in dieser Altersgruppe eingeschränkt. Für Schritt 5a weist der pU für die deutsche Bevölkerung hochgerechnet 978 Patientinnen und Patienten und für die GKV-Population 833 Patientinnen und Patienten aus. Analog weist der pU für Schritt 5b hochgerechnet 974 Patientinnen und Patienten für die deutsche Bevölkerung und 822 Patientinnen und Patienten für die GKV-Population aus.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten, für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt (Zielpopulation)**

Der pU bildet die Summe der Patientenzahlen aus den Schritten 5a und 5b. Dies ergibt für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 1655 Patientinnen und Patienten.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Jedoch führen insbesondere die vom pU vorgenommene Operationalisierung des Vorliegens einer atopischen Dermatitis (Schritt 1) und die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit

systemischer Therapie (Schritt 3) zu einer Unterschätzung der Patientenzahl. Die maßgeblichen Gründe für die Bewertung werden im Folgenden erläutert.

### **Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis**

Es ist unklar, warum der pU Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode L20.0 (Prurigo Besnier) – der eine grundsätzlich berücksichtigbare Untergruppe des Diagnosecodes L20.- gemäß ICD-10-GM (Atopisches [endogenes] Ekzem) abbildet – in seine Schätzung nicht mit einbezieht.

Ferner selektiert der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten, bei denen auch im Vorindexzeitraum (01.10.2019 bis 30.09.2021) eine atopische Dermatitis in den Routinedaten kodiert war. Im Indexzeitraum neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten wurden von der Zielpopulation ausgeschlossen.

Des Weiteren wurden von den 12- bis 17-jährigen Patientinnen und Patienten nur diejenigen in die weitere Schätzung eingeschlossen, die im Indexzeitraum entweder mindestens 1 stationäre oder 2 ambulante gesicherte Diagnosen, von denen 1 durch eine Kinderärztin bzw. Kinderarzt oder Dermatologin bzw. Dermatologe gestellt worden sein musste, aufwies. Aus den im Studienbericht zur Routinedatenanalyse beschriebenen Vorgehen und angegebenen Zahlen lässt sich schließen, dass diese weitere Einschränkung (stationäre oder mindestens 1 fachärztliche Diagnose) von Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren zu einer Reduktion der Patientenzahl um rund 75 % führte [3]. Vor diesem Hintergrund ist es wahrscheinlich, dass ein für die Zielpopulation nicht unerheblicher Anteil der Patientinnen und Patienten, der im Indexzeitraum weder einen stationären Aufenthalt aufgrund einer atopischen Dermatitis noch einen Facharztkontakt hatte, hierdurch ausgeschlossen wurde.

Insgesamt führt das beschriebene Vorgehen in diesem Schritt zu einer Unterschätzung der Patientenzahl.

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt**

Die vom pU getroffene Auswahl der Wirkstoffe für eine systemische Therapie lässt sich vor dem Hintergrund der Empfehlungen der zum Vorindex- und Indexzeitraum (01.10.2019 bis 20.09.2022) vorliegenden Aktualisierung der S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2020 [7] und ebenso gemäß der seit 2023 vorliegenden S3-Leitlinie [4] zunächst nachvollziehen. Jedoch erscheint die generelle Einschränkung auf systemische Therapien und der Ausschluss von TCS und TCI gegebenenfalls zu einschränkend. Im genannten Analysezeitraum standen für 12- bis 17-Jährige nur wenige zugelassene Arzneimittel für die systemische Therapie zur Verfügung (z. B. Dupilumab, Upadacitinib, Tralokinumab sowie Ciclosporin ab einem Alter von 16 Jahren). Vor dem Hintergrund dieser zum genannten Analysezeitraum bestehenden, wenn auch in den letzten Jahren zurückgehenden Einschränkungen der Versorgungssituation von Jugendlichen lässt sich nicht ausschließen, dass auch für einen Teil der Jugendlichen mit Verordnungen von

TCS der Klassen 2 bis 4 und TCI eine systemische Therapie infrage kommen kann und diese somit im Sinne einer Obergrenze von dem Anwendungsgebiet von Abrocitinib umfasst sind. Diese Patientinnen und Patienten werden durch das Vorgehen des pU in diesem Schritt nicht erfasst, wodurch sich eine tendenzielle Unterschätzung der Patientenzahlen ergibt.

### **Einordnung in vorangegangene Verfahren**

Das vorliegende Anwendungsgebiet wurde zuletzt im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Baricitinib im Jahr 2023 in der dortigen Fragestellung 4 bewertet [8]. Darin wurde eine Anzahl von 666 bis 1250 Patientinnen und Patienten geschätzt. Diese Schätzung wurde als unterschätzt bewertet [8]. Ausschlaggebend für die damalige Bewertung war die Operationalisierung des Schweregrades bzw. des Infragekommens einer systemischen Therapie. Es wurde daher trotz der älteren Datenbasis auf die Patientenzahlen aus dem erstmaligen Bewertungsverfahren im gleichen Anwendungsgebiet verwiesen (Dupilumab aus dem Jahr 2019 [9]). Darin wurde eine Anzahl von 5282 bis 10 632 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation geschätzt. Diese Schätzung wurde als in der Größenordnung plausibel bewertet [9]. Auch im Vergleich zum vorliegenden Verfahren wird die Schätzung aus dem Jahr 2019 zu Dupilumab aufgrund der vollständigeren Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis und des Infragekommens für eine systemische Therapie vorgezogen.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU gibt an, die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz aus der Routinedatenanalyse der InGef-Daten heranzuziehen und geht für die atopische Dermatitis von einer Prävalenz von 3,5 % und einer Inzidenz von 0,4 % bei Jugendlichen im Jahr 2022 aus. Er nimmt an, dass diese Anteile bis 2029 konstant bleiben und multipliziert sie seinen Angaben zufolge jeweils mit einer minimalen (Variante G1-L1-W1) und moderaten (Variante G2-L2-W2) Bevölkerungszahl der Jugendlichen gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [10]. Daraus ergeben sich leicht steigende Fallzahlen bei der Inzidenz und der 12-Monatsprävalenz in den kommenden 5 Jahren.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Abrocitinib	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	1655	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch führen insbesondere die vom pU vorgenommene Operationalisierung des Vorliegens einer atopischen Dermatitis und die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie zu einer Unterschätzung der Patientenzahl.  Die Patientenzahlen zur GKV-Zielpopulation aus dem Verfahren zu Dupilumab aus dem Jahr 2019 (5282–10 632) [9] sind vorzuziehen.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## **II 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 die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) und / oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI))

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 Abrocitinib und Dupilumab aufgrund unterschiedlicher Anzahl an Behandlungen bei Dupilumab jeweils separat für das 1. Behandlungsjahr und 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.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,11,12].

In der vorliegenden Bewertung wird von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen (siehe auch Kapitel II 2), 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.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,11,12].

Laut Fachinformation von Abrocitinib beträgt die empfohlene Anfangsdosis für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg bis < 59 kg 100 mg und bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht  $\geq 59$  kg 100 mg oder 200 mg [1]. Für die Erhaltungstherapie sollte die niedrigste wirksame Dosis in Betracht gezogen werden [1]. Der pU legt eine Dosierung von 100 mg bis 200 mg für seine Berechnungen zugrunde.

Für Dupilumab ist laut Fachinformation für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Körpergewicht von < 60 kg eine subkutane Injektion von 200 mg alle 2 Wochen und bei einem Körpergewicht  $\geq 60$  kg eine subkutane Injektion von 300 mg alle 2 Wochen vorgesehen [11,12]. Der pU legt eine Dosierung von 200 mg bis 300 mg für seine Berechnungen zugrunde.

### **II 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 15.02.2024 wieder.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt für Abrocitinib ausschließlich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Behandlung im 1. Jahr. Für die Folgejahre setzt er keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Der Fachinformation [1] lassen sich jedoch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen – beispielsweise das wiederholte Screening auf eine Virushepatitis sowie verschiedene Laborkontrollen– die auch in den Folgejahren der Behandlung anfallen.

Für Dupilumab gibt der pU korrekt an, dass der Fachinformation [11,12] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Abrocitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 16 236,92 € auf Basis einer Dosierung von 100 mg pro Tag und 18 976,43 € auf Basis einer Dosierung von 200 mg pro Tag. Die Jahrestherapiekosten für Abrocitinib beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Allerdings veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. wiederholtes Screening auf eine Virushepatitis).

Für Dupilumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient Höhe von 16 373,57 €. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind plausibel.



## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Abrocitinib <sup>b</sup>	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	<i>100 mg Dosierung</i>				
		16 236,92	0	0	16 236,92	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (z. B. wiederholtes Screening auf eine Virushepatitis), die der pU nicht veranschlagt.
		<i>200 mg Dosierung</i>				
		18 976,43	0	0	18 976,43	siehe oben
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Dupilumab <sup>c</sup>	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	16 373,57	0	0	16 373,57	Die Angaben sind plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU. Sie gelten für die Folgejahre.</p> <p>b. Abrocitinib kann laut Fachinformation auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung eingesetzt werden [1]. Die Angaben zu den Kosten beziehen sich ausschließlich auf Abrocitinib in der Monotherapie.</p> <p>c. Dupilumab kann laut Hinweis des G-BA ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI verabreicht werden. Die Angaben zu den Kosten beziehen sich ausschließlich auf Dupilumab in der Monotherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt mögliche Kontraindikationen von Abrocitinib und verweist hierbei auf die entsprechende Fachinformation [1]. 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 regelhaft in der ambulanten Versorgung eingesetzt wird.

Eine abschließende Schätzung des Versorgungsanteils sei derzeit nicht möglich. Es sei jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl mit Abrocitinib behandelte Patientinnen und Patienten kleiner als die Zielpopulation ist.

### II 3 Literatur

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

1. Pfizer Europe. Fachinformation Cibinqo 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: März 2024 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Pfizer. Non-Interventional (NI) Study Protocol: Identification and quantification of patients with moderate to severe atopic dermatitis who are eligible for continuous systemic drug therapy – Update of the feasibility analysis based on the InGef research database.
3. Pfizer. Non-Interventional (NI) Final Study Report: Identification and quantification of patients with moderate to severe atopic dermatitis who are eligible for continuous systemic drug therapy - Update of the feasibility analysis based on the InGef research database.
4. Werfel T, Ott H. S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027) [online]. 2023. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027l\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027l_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf).
5. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 18.10.2022]. URL: [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ATC/Downloads/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ATC/Downloads/_node.html).
6. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 29.09.2022]. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.html?nn=468782&cms\\_dlConfirm=true&cms\\_calledFromDoc=1105762](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.html?nn=468782&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=1105762).
7. Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] [online]. 2020 [Zugriff: 07.08.2020]. URL: [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027l\\_S2k\\_Neurodermitis\\_Aktualisierung-Systemtherapie\\_2020-06.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-027l_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Baricitinib (atopische Dermatitis, 2 bis 17 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-109>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-75\\_dupilumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-75_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

10. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung im Wandel: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/begleitheft.html?nn=208696#links>.
11. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigen. Stand: August 2023 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigen. Stand: August 2023 [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

## II Anhang A Arzneimitteltherapien aus Schritt 2 (Patientinnen und Patienten mit Verordnung erkrankungsspezifischer Arzneimittel)

Tabelle 3: In der GKV-Routinedatenanalyse herangezogene Arzneimittel und deren Einteilung in Kategorien<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

ATC-Code <sup>a</sup>	ATC Bedeutung	OPS-Code <sup>a</sup>
<i>Kategorie 1.a: Topische Glukokortikoide, Klasse I<sup>b</sup></i>		
D07AA	Corticosteroide, schwach wirksam (Gruppe I)	–
D07BA	Corticosteroide, schwach wirksam, Kombinationen mit Antiseptika	–
D07CA	Corticosteroide, schwach wirksam, Kombinationen mit Antibiotika	–
D07XA	Corticosteroide, schwach wirksam, andere Kombinationen	–
<i>Kategorie 2.a: Topische Glukokortikoide, Klasse II<sup>b</sup></i>		
D07AB	Corticosteroide, mittelstark wirksam (Gruppe II)	–
D07BB	Corticosteroide, mittelstark wirksam, Kombinationen mit Antiseptika	–
D07CB	Corticosteroide, mittelstark wirksam, Kombinationen mit Antibiotika	–
D07XB	Corticosteroide, mittelstark wirksam, andere Kombinationen	–
<i>Kategorie 2.b: Topische Glukokortikoide, Klasse III<sup>b</sup></i>		
D07AC	Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III)	–
D07BC	Corticosteroide, stark wirksam, Kombinationen mit Antiseptika	–
D07CC	Corticosteroide, stark wirksam, Kombinationen mit Antibiotika	–
D07XC	Corticosteroide, stark wirksam, andere Kombinationen	–
<i>Kategorie 2.c: Topische Glukokortikoide, Klasse IV<sup>b</sup></i>		
D07AD	Corticosteroide, sehr stark wirksam (Gruppe IV)	–
D07BD	Corticosteroide, sehr stark wirksam, Kombinationen mit Antiseptika	–
D07CD	Corticosteroide, sehr stark wirksam, Kombinationen mit Antibiotika	–
D07XD	Corticosteroide, sehr stark wirksam, andere Kombinationen	–
<i>Kategorie 2.d</i>		
D11AH02	Pimecrolimus (topisch)	–
<i>Kategorie 2.e</i>		
D11AH01	Tacrolimus (topisch)	–

Tabelle 3: In der GKV-Routinedatenanalyse herangezogene Arzneimittel und deren Einteilung in Kategorien<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

ATC-Code <sup>a</sup>	ATC Bedeutung	OPS-Code <sup>a</sup>
<i>Kategorie 3.a</i>		
H02AB <sup>b</sup>	Systemische Glukokortikoide	–
H02BX <sup>b</sup>	Corticosteroide zur systemischen Anwendung, Kombinationen	–
<i>Kategorie 3.b</i>		
L04AD01	Ciclosporin	–
<i>Kategorie 3.c: Off-Label Produkte</i>		
L04AX01	Azathioprin	–
L04AD01	Ciclosporin	–
L04AA06	Mycophenolsäure	–
L04AX03, L01BA01, M01CX01	Methotrexat	–
<i>Kategorie 3.d</i>		
D11AH05	Dupilumab	6-00a.5
<i>Kategorie 3.e</i>		
L04AA37	Baricitinib	–
<i>Kategorie 3.f</i>		
D11AH07	Tralokinumab	6-00f.h
<i>Kategorie 3.g</i>		
L04AA44	Upadacitinib	–
<i>Kategorie 3.g</i>		
D11AH08	Abrocitinib	–
a. Einteilung in Kategorien und Wirkstoffe gemäß Modul 3 A, Angaben zu ATC- und OPS-Codes aus Pfizer (2024) [3] b. laut Pfizer (2024) [3] inklusive aller Sub-Codes ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel		

## II Anhang B Operationalisierung des pU von Schritt 4b2 (Patientinnen und Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle)

Tabelle 4: Operationalisierung von unzureichender Krankheitskontrolle

Kriterium <sup>a</sup>	Beschreibung <sup>a</sup>
<b>I)</b> unterschiedliche niedergelassene Facharztkontakte	Kontakt mit einer bzw. einem niedergelassenen Kinderärztin bzw. Kinderarzt oder Dermatologin bzw. Dermatologen aufgrund von AD UND 1 dokumentierte AD-Diagnose (gesicherte ambulante Diagnose) bei diesem Kontakt  UND im selben Quartal mindestens 1 Kontakt zu einer bzw. einem anderen niedergelassenen medizinischem Fachangestellten aus dem Bereich Pädiatrie oder Dermatologie UND 1 dokumentierte AD-Diagnose (gesicherte ambulante Diagnose) bei diesem Kontakt
<b>II)</b> Hospitalisierung aufgrund von AD	mindestens 1 stationäre AD-Hauptentlassungsdiagnose (ICD-10-GM-Code L20.8 oder L20.9) im Indexzeitraum
<b>III)</b> Infektionen in Zusammenhang mit AD	mindestens 1 dokumentierte Diagnose von Infektionen in Zusammenhang mit AD (basierend auf ICD-10-GM-Codes) ODER mindestens eine Gabe von Antibiotika, Virostatika, Antiseptika oder Antimykotika jeweils mit einer dokumentierten AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals im Indexzeitraum; verwendete ICD-10-GM-Codes: L00.-, L01.-, L03.-, L30.3, B00.0, B02.-, B07.-, B08.1, B35.-, B36.0, B36.2
<b>IVa)</b> hoher Verbrauch von topischer Therapie (2–17 Jahre)	Gabe von Wirkstoffen der Kategorie 1 oder 2 UND eine weitere Gabe eines Wirkstoffes aus der Kategorie 1 oder 2 mit 1 dokumentierten AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals UND der berechnete „run-out“ Zeitraum des Medikaments des jeweiligen Wirkstoffs war höher als der Zeitraum zwischen dem Datum der Gabe bei Index und dem Datum der weiteren Gabe
<b>IVb)</b> hoher Verbrauch von topischer Therapie (≥ 18 Jahre)	Gabe von Wirkstoffen der Kategorie 2 UND eine weitere Gabe eines Wirkstoffes aus der Kategorie 2 mit einer dokumentierten AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals UND der berechnete „run-out“ Zeitraum des Medikaments des jeweiligen Wirkstoffs war höher als der Zeitraum zwischen dem Datum der Gabe bei Index und dem Datum der weiteren Gabe
<b>Va)</b> langfristige topische Therapie (2–17 Jahre)	Gabe von Wirkstoffen der Kategorie 1 oder 2 UND eine weitere Gabe eines Wirkstoffes der Kategorie 1 oder 2 mit einer dokumentierten AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals
<b>Vb)</b> langfristige topische Therapie (≥ 18 Jahre)	Gabe von Wirkstoffen der Kategorie 2 UND eine weitere Gabe eines Wirkstoffes der Kategorie 2 mit einer dokumentierten AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals
<b>VI)</b> hohe Anzahl aktiver Entzündungsherde	mindestens 2 Gaben von Wirkstoffen der Kategorien 2, 3a oder 3b UND eine dokumentierte AD-Diagnose innerhalb desselben Quartals der jeweiligen Gabe
<p>a. Angaben des pU aus Modul 3 A und aus Pfizer (2024) [3]            AD: atopische Dermatitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	