

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Upadacitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit Dupilumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen und 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 in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Upadacitinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Upadacitinib als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide	

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

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

Studienpool

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Upadacitinib besteht aus der RCT M16-046 (nachfolgend als Studie Heads-Up bezeichnet). In diese Studie wurden ausschließlich Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Zu

Jugendlichen ab 12 Jahren, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfasst sind, liegen keine Daten entsprechend der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung vor.

Der pU stellt darüber hinaus ergänzend Auswertungen zu Jugendlichen ab 12 Jahren aus den 3 pivotalen Zulassungsstudien M16-045 (nachfolgend als Studie Measure-Up 1 bezeichnet), M18-891 (nachfolgend als Studie Measure-Up 2 bezeichnet) und M16-047 (nachfolgend als Studie AD-Up bezeichnet) dar und verwendet diese zur Übertragung der Ergebnisse der Studie Heads-Up von Erwachsenen auf Jugendliche. In der vorliegenden Datenkonstellation ist ein Evidenztransfer auf jugendliche Patientinnen und Patienten jedoch nicht möglich (siehe unten).

Nachfolgend werden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in separaten Teilfragestellungen bearbeitet:

- Teilfragestellung 1: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt
- Teilfragestellung 2: Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Teilfragestellung 1: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Studiendesign

Studiendesign, Patientenpopulation und Interventionen

Bei der Studie Heads-Up handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Upadacitinib mit Dupilumab über 24 Wochen. Untersucht wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 75 Jahren mit seit mindestens 3 Jahren bestehender mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung unzureichend auf topische Therapien mit topischen Glukokortikoiden (TCS) und / oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) oder systemische Therapien angesprochen haben oder eine topische Behandlung musste anderweitig medizinisch nicht ratsam sein (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen).

In den Upadacitinib-Arm wurden 348 Patientinnen und Patienten und in den Dupilumab-Arm 344 Patientinnen und Patienten randomisiert.

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten täglich 30 mg Upadacitinib. Dies ist eine im Anwendungsgebiet zugelassene Dosierung. Im Vergleichsarm wurde Dupilumab entsprechend der Fachinformation verabreicht. Nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes konnte im Studienverlauf eine Therapieeskalation (vom pU als „Rescuetherapie“ bezeichnet) erfolgen, und zwar zunächst möglichst mit topischen Therapien wie TCS und / oder TCI. Falls die Patientinnen und Patienten innerhalb von 7 Tagen auf die topische Therapie nicht ansprachen, waren nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes systemische Therapien und Fototherapien einzusetzen, die jedoch zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führten.

Primärer Endpunkt der Studie ist der Eczema Area and Severity Index (EASI 75). Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Eingesetzte Dosierung von Upadacitinib in der Studie Heads-Up

In der Studie Heads-Up erhielten alle Patientinnen und Patienten unabhängig vom Alter Upadacitinib ausschließlich in der 30 mg-Dosierung. Damit war es weder möglich die Behandlung mit der ebenfalls zugelassenen Dosis von 15 mg zu beginnen noch war eine Dosisanpassung im Studienverlauf auf die 15 mg-Dosis erlaubt. Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre erhielten damit in der Studie Heads-Up nicht die für diese Altersgruppe zulassungskonforme 15 mg-Dosierung. Da allerdings mit 5 % nur ein geringer Anteil der Studienpopulation ≥ 65 Jahre alt war, hat diese Abweichung von der Fachinformation keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung.

Bei Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 64 Jahren kann laut Fachinformation sowohl die 15 mg- als auch die 30 mg-Dosierung von Upadacitinib eingesetzt werden, wobei es keine konkreten Vorgaben gibt, in welchen Fällen die 15 mg- bzw. 30 mg-Dosierung verabreicht werden sollte. Da davon ausgegangen wird, dass bei Vorliegen einer schweren atopischen Dermatitis eher die 30 mg-Dosierung von Upadacitinib verabreicht wird und entsprechend der Einteilung der Schweregrade nach EASI in der Studienpopulation überwiegend (etwa 77 %) eine schwere Krankheitsausprägung vorlag, wird zusammenfassend davon ausgegangen, dass für den überwiegenden Teil der Studienpopulation eine Dosierung von 30 mg zu Studienbeginn angemessen war. Aufgrund der Unsicherheit und da im Studienverlauf bei Ansprechen auf die Behandlung mit Upadacitinib keine Dosisanpassung auf die niedrigere Dosis (15 mg) erlaubt war, ist die Aussagesicherheit jedoch reduziert. Somit können für alle Endpunkte auf Basis der in der Studie Heads-Up gezeigten Effekte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Aussage zum Zusatznutzen nur für Patientinnen und Patienten möglich, für die 30 mg die geeignete Dosierung darstellt

Wie beschrieben, erhielten alle Patientinnen und Patienten in der Studie Heads-Up im Interventionsarm Upadacitinib in einer Dosierung von 30 mg, wobei davon ausgegangen wird, dass für einen Großteil der Patientinnen und Patienten zumindest zu Studienbeginn 30 mg die richtige Dosierung darstellt. Ergebnisse für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die 15 mg die geeignete Dosis darstellt, liegen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab nicht vor.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der 15 mg- und 30 mg-Dosierung von Upadacitinib für Erwachsene aus den Zulassungsstudien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up über einen Behandlungszeitraum von 16 Wochen zeigt eine dosisabhängige Wirksamkeit von Upadacitinib. Basierend auf den beobachteten Unterschieden ist davon auszugehen, dass die Effekte unter einer Behandlung mit Upadacitinib in der 15 mg-Dosierung im Vergleich mit der

zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab gegenüber dem Vergleich mit einer 30 mg-Dosierung kleiner werden oder nicht mehr vorhanden sind.

Aus diesem Grund erfolgt in der vorliegenden Datensituation eine Aussage zum Zusatznutzen nur für Patientinnen und Patienten, für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie Heads-Up als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, Remission (EASI 100) und Juckreiz (Worst Pruritus-Numerical Rating Scale [WP-NRS]) sowie der patientenberichteten Symptomatik (Head and Neck-Patient Global Impression of Severity [HN-PGIS]) wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft. Grund dafür sind unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität trat im Upadacitinib-Arm 1 Todesfall auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib und Dupilumab. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik – Remission (EASI 100) und Juckreiz (WP-NRS 0)

Für den Endpunkt Symptomatik – Remission (EASI 100) sowie Juckreiz (WP-NRS 0) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Symptomatik – patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS 0)

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS 0) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie Heads-Up keine Endpunkte erhoben. Daraus ergibt sich in dieser Endpunktkategorie kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Gesamtraten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)

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

Gesamtraten schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Männer für diesen Endpunkt nicht belegt.

Infektionen

Für den Endpunkt Infektionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Infektionen für Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab. Für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten < 40 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt.

Schwerwiegende Infektionen

Für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib und Dupilumab. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Konjunktivitis (PT, UE)

Für den Endpunkt Konjunktivitis (Systemorganklasse [SOC], UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab.

Augenerkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Es liegt jedoch eine

Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem Validated Investigator Global Assessment for Atopical Dermatitis (vIGA-AD) 4 ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab. Für Patientinnen und Patienten mit einem vIGA-AD 3 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten mit einem vIGA-AD 3 nicht belegt.

Akne (bevorzugter Begriff [PT], UE)

Für den Endpunkt Akne (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab.

Teilfragestellung 2: Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Vorgehen des pU

Der pU identifiziert keine RCT mit Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zum Vergleich von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab. Der pU zieht daher zur Ableitung des Zusatznutzens für Jugendliche die Studie Heads-Up mit Erwachsenen unter Durchführung eines Evidenztransfers heran.

Zur Überprüfung der Voraussetzungen für einen Evidenztransfer auf Jugendliche stellt der pU Auswertungen zu Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) der 3 Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up ergänzend dar.

Studiencharakteristika Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Bei allen 3 Studien handelt es sich jeweils um RCTs mit einer doppelblinden Behandlungsphase von 16 Wochen zum Vergleich von Upadacitinib in den Dosierungen 15 mg und 30 mg täglich mit Placebo.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 75 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase gingen die Patientinnen und Patienten jeweils in eine einfach verblindete Verlängerungsphase mit 15 mg oder 30 mg Upadacitinib über, wobei auch die Patientinnen und Patienten der ursprünglichen Placeboarme auf einen der beiden Upadacitinib-Arme randomisiert wurden.

In der Studie AD-Up erhielten die Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studienmedikation zusätzlich TCS der Klasse II und/oder TCI auf Bereiche mit aktiven Läsionen als Hintergrundtherapie, entweder bis die aktiven Läsionen unter Kontrolle waren, spätestens aber bis einschließlich Behandlungswoche 3. Ab Woche 4 war in allen 3 Studien eine

Therapieeskalation („Rescuetherapie“) zunächst mit topischen Therapien und bei unzureichendem Ansprechen auch mit systemischen Therapien erlaubt.

Von den insgesamt 847 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden in der Studie Measure-Up 1 dem 15 mg Upadacitinib-Arm und dem 30 mg Upadacitinib-Arm jeweils 42 Jugendliche und dem Placeboarm 40 Jugendliche randomisiert zugeteilt. In der Studie Measure-Up 2 wurden von den insgesamt eingeschlossenen 836 Patientinnen und Patienten dem 15 mg-Upadacitinib-Arm 33 und dem 30 mg-Upadacitinib-Arm 35 Jugendliche randomisiert zugeteilt, dem Placeboarm wurden 36 Jugendliche zugeteilt. Von den insgesamt 901 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden in der Studie AD-Up dem 15 mg Upadacitinib-Arm 39 Jugendliche, dem 30 mg Upadacitinib-Arm 37 Jugendliche und dem Placeboarm 40 Jugendliche zugeteilt.

Übertragung der Ergebnisse der Studie Heads-Up auf Jugendliche nicht möglich

Der pU führt einen Evidenztransfer auf Jugendliche durch, indem er die Ergebnisse der Studie Heads-Up mit Erwachsenen auf die Jugendlichen überträgt. Zusätzlich betrachtet er die Auswertungen zu Jugendlichen aus den Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up. Hierfür zieht er jeweils den 15 mg-Upadacitinib-Arm und den Placeboarm heran, da für Jugendliche ausschließlich die 15 mg-Dosis zugelassen ist. Der pU legt keine Daten für Jugendliche zur Vergleichstherapie Dupilumab vor und hat auch nicht nach Daten zu Dupilumab gesucht.

In der vorliegenden Datenkonstellation ist die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie Heads-Up auf Jugendliche nicht möglich. Wie oben beschrieben, wurde in der Studie Heads-Up Upadacitinib ausschließlich in der 30 mg-Dosierung verabreicht, obwohl für Erwachsene Upadacitinib auch in der 15 mg-Dosierung zugelassen ist. Somit stehen nur Daten für Erwachsene zur Verfügung, für die eine Dosis von 30 mg geeignet ist. Aufgrund der dosisabhängigen Wirksamkeit von Upadacitinib erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung für Erwachsene die Ableitung des Zusatznutzens nur für Patientinnen und Patienten, für die die 30 mg-Dosierung die geeignete Dosis von Upadacitinib darstellt. Für Erwachsene, für die die 15 mg-Dosierung von Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt, liegen keine Daten vor. Da für Jugendliche ausschließlich die Dosierung von 15 mg zugelassen ist, ist in dieser Datenkonstellation folglich eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Jugendliche nicht möglich.

Ergebnisse

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib 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. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Teilfragestellung 1: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt

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

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab, teilweise nur für Subgruppen. Die Effektmodifikationen durch das Merkmal Alter und Schweregrad treten nur bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungsendpunkten auf und werden daher im Folgenden nicht weiter betrachtet. Die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht tritt hingegen bei einem schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungsendpunkt auf. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt für Frauen und Männer.

Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen der Studie Heads-Up gelten die folgenden Gesamtaussagen zum Zusatznutzen nur für Erwachsene, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt. Für Erwachsene, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt, liegen keine Daten vor.

Frauen

Maßgeblich für die Aussage zum Zusatznutzen für Frauen sind die positiven Effekte mit jeweils erheblichem Ausmaß bei den Symptomatik-Endpunkten Remission und Juckreiz. Ein weiterer positiver Effekt mit beträchtlichem Ausmaß ergibt sich beim Endpunkt patientenberichtete Symptomatik. Demgegenüber steht ein höherer Schaden erheblichen Ausmaßes bei der Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3). Der negative Effekt stellt die Vorteile der Symptomatik-Endpunkte nicht infrage, führt jedoch in der Gesamtschau zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Weitere einzelne Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigen teilweise einen höheren und teilweise einen geringeren Schaden.

Zusammenfassend gibt es für Frauen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab.

Männer

Maßgeblich für die Aussage zum Zusatznutzen für Männer sind die positiven Effekte mit jeweils erheblichem Ausmaß bei den Symptomatik-Endpunkten Remission und Juckreiz. Ein weiterer positiver Effekt mit beträchtlichem Ausmaß ergibt sich beim Endpunkt patientenberichtete Symptomatik. Einzelne Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigen teilweise einen höheren und teilweise einen geringeren Schaden.

Zusammenfassend gibt es für Männer mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab.

Teilfragestellung 2: Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib 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, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)	Erwachsene, für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Männer: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
		Erwachsene, für die 15 mg die geeignete Dosis darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
		Jugendliche (12-17 Jahre) ^c : Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Upadacitinib als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.</p> <p>c. Für Jugendliche (12-17 Jahre) ist nur eine Dosierung von 15 mg Upadacitinib zugelassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>		

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