



IQWiG-Berichte – Nr. 1245

Upadacitinib (atopische Dermatitis) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-116
Version: 1.0
Stand: 29.11.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.09.2021

Interne Auftragsnummer

A21-116

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Enno Schmidt, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, UKSH, Campus Lübeck

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne-Kathrin Petri
- Reza Fathollah-Nejad
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Lisa Junge
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Min Ripoll

Schlagwörter

Upadacitinib, Dermatitis – Atopische, Nutzenbewertung, NCT03738397, NCT03569293, NCT03607422, NCT03568318

Keywords

Upadacitinib, Dermatitis – Atopic, Benefit Assessment, NCT03738397, NCT03569293, NCT03607422, NCT03568318

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	13
2.4 Teilfragestellung 1: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	14
2.4.1 Studiencharakteristika	14
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	26
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	29
2.4.2.3 Ergebnisse	30
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	34
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	36
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	36
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	40
2.5 Teilfragestellung 2: Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	41
2.5.1 Vorgehen des pU	41
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	44
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	45
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	46
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	46
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	46
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	46

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	46
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	48
3.2.1	Behandlungsdauer	49
3.2.2	Verbrauch	49
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	50
3.2.6	Versorgungsanteile	50
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	51
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	51
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	51
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	52
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
5	Literatur	57
Anhang A	Suchstrategien.....	62
Anhang B	Gegenüberstellung der Ereignisraten 15 mg Upadacitinib vs. 30 mg Upadacitinib bei Erwachsenen	63
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	64
Anhang D	Studien- und Interventionscharakteristika der Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up	67
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Upadacitinib.....	3
Tabelle 3: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Upadacitinib.....	12
Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab	22
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (Vortherapie) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab	24
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab.....	25
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab	27
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab.....	29
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab.....	31
Tabelle 14: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab	35
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. Dupilumab....	38
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab.....	40
Tabelle 17: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45
Tabelle 18: Upadacitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	51
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	52
Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	53
Tabelle 21: Gegenüberstellung der Ereignisraten 15 mg Upadacitinib vs. 30 mg Upadacitinib, Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up (Morbidität, dichotom), Erwachsene	63
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab.....	64
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab	65
Tabelle 24: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab..	65
Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab ...	66

Tabelle 26: Charakterisierung der ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Placebo 67

Tabelle 27: Charakterisierung der Intervention in den ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Placebo 70

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit 2019)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EASI	Eczema Area and Severity Index
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLM	generalisiertes lineares Modell
HN-PGIS	Head and Neck-Patient Global Impression of Severity
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MI	multiple Imputation
MMRM	gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen
NRI	Non-Responder-Imputation
NRI-C	Non-Responder-Imputation unter Berücksichtigung von COVID-19
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikoide
UE	unerwünschtes Ereignis
vIGA-AD	Validated Investigator Global Assessment for Atopical Dermatitis
WP-NRS	Worst Pruritus-Numerical Rating Scale

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs 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.

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Upadacitinib (Stand zum 24.06.2021)
- bibliografische Recherche zu Upadacitinib (letzte Suche am 01.07.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Upadacitinib (letzte Suche am 06.07.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Upadacitinib (letzte Suche am 06.07.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Upadacitinib (letzte Suche am 08.09.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
M16-046 (Heads-Up ^c)	nein	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6]

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

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 Studienpool stimmt mit dem des pU überein, der darüber hinaus allerdings ergänzend Auswertungen zu Jugendlichen ab 12 Jahren aus den 3 pivotalen Zulassungsstudien M16-045 (nachfolgend als Studie Measure-Up 1 bezeichnet) [7,8], M18-891 (nachfolgend als Studie Measure-Up 2 bezeichnet) [8,9] und M16-047 (nachfolgend als Studie AD-Up bezeichnet) [10,11] darstellt und diese zur Übertragung der Ergebnisse der Studie Heads-Up von Erwachsenen auf Jugendliche verwendet. In der vorliegenden Datenkonstellation ist ein Evidenztransfer auf jugendliche Patientinnen und Patienten jedoch nicht möglich. Dies wird in Abschnitt 2.5 begründet.

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

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

2.4.1 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Heads-Up	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre bis ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ^{b, c} , für die eine systemische Therapie infrage kommt ^d	Upadacitinib (N = 348) Dupilumab (N = 344)	Screening: 35 Tage Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 12 Wochen ^e	129 Zentren in: Australien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Malaysia, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Polen, Singapur, Spanien, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten 02/2019–12/2020 ^f	primär: EASI 75 zu Woche 16 sekundär: Morbidity, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. chronische AD mit Symptombeginn mindestens 3 Jahre vor Studienbeginn, die die Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka [12] erfüllt</p> <p>c. Laut Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten folgende Kriterien erfüllen: zu Screening und Studienbeginn jeweils EASI ≥ 16, vIGA-AD ≥ 3, betroffene BSA ≥ 10 %; zu Studienbeginn WP-NRS ≥ 4 im Wochendurchschnitt (gemessen innerhalb von 7 aufeinanderfolgenden Tagen unmittelbar vor Studienbeginn; von den 7 Tagen sind Ergebnisse zu mindestens 4 Tagen erforderlich)</p> <p>d. Laut Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten eines der folgenden Kriterien erfüllen: dokumentierte Vorgeschichte (innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn) eines unzureichenden Ansprechens auf TCS oder TCI oder dokumentierte systemische Therapie für AD innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn oder topische Behandlung anderweitig medizinisch nicht ratsam (z. B. wegen erheblicher Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken).</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, die nicht direkt im Anschluss an einer offenen Verlängerungsstudie mit 30 mg Upadacitinib über weitere 52 Wochen teilnahmen</p> <p>f. Auswertungszeitpunkte: finale Analyse zu Wirksamkeitsendpunkten am 21.10.2020, nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 24 erreicht hatten; finale Analyse zu Nebenwirkungsendpunkten zu Studienende gemäß Modul 4 A am 28.12.2020</p> <p>AD: atopische Dermatitis; BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; vIGA-AD: Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab

Studie	Intervention	Vergleich
Heads-Up	Upadacitinib 30 mg/Tag, oral ^a	Dupilumab 600 mg s. c. an Tag 1, danach 300 mg s. c. alle 2 Wochen bis Woche 22 ^b
<p>Hintergrundtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Emollienzien^c 2-mal täglich mindestens 7 Tage vor Studienbeginn und während der gesamten Behandlungsdauer <p>Anpassung der Studienbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassung erlaubt ▪ bei einer notfallmäßigen Operation ist eine Unterbrechung der Therapie bis zur Heilung der Operationswunde erlaubt <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische TCS und TCI innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn ▪ systemische Therapie (z. B. mit Glukokortikoiden oder Ciclosporin) und Fototherapie innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ JAK-Inhibitoren ▪ Dupilumab ▪ Biologika innerhalb von 12 Wochen oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Therapien (z. B. TCS oder TCI), wenn dies nach Ermessen des Prüfarztes notwendig war („topische Rescuetherapie“)^d ▪ topische Therapie mit Antiinfektiva, Antihistaminika und Bleichbäder sind während der ersten 16 Behandlungswochen erlaubt, wenn sie aus anderen Gründen als zur Behandlung der AD und schon 6 Monate vor Screening verwendet wurden <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapien (z. B. Glukokortikoide^e, Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin, PDE4-Inhibitoren, Mycophenolat-Mofetil), verschreibungspflichtige Emollienzien, Emollienzien mit Additiva^c oder Fototherapie zur Behandlung der AD^f ▪ JAK-Inhibitoren ▪ Biologika (z. B. Abatacept, Ixekizumab) ▪ starke CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren ▪ Lebendimpfstoffe 		
<p>a. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten wurde zusätzlich ein Placebo zu Dupilumab s. c. an Tag 1 und alle 2 Wochen injiziert.</p> <p>b. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten wurde täglich ein Placebo zu Upadacitinib oral verabreicht.</p> <p>c. Emollienzien mit Additiva (z. B. Ceramid, Harnstoff) waren nur erlaubt, wenn die Behandlung vor Studienbeginn initiiert wurde</p> <p>d. Falls eine topische Therapie innerhalb von 7 Tagen nicht anschluss, waren nach Ermessen der Prüfarztin / des Prüfarztes systemische Therapien und Fototherapien einzusetzen.</p> <p>e. mit Ausnahme von inhalativen und nasalen Glukokortikoiden sowie Glukokortikoiden zur Anwendung am Auge sowie orale Glukokortikoide als Rescuetherapie</p> <p>f. Die Initiierung dieser Therapien war nach fehlendem Ansprechen auf topische Therapien als weitere „Rescuetherapie“ nach Ermessen der Prüfarztin / des Prüfarztes möglich, führte jedoch zum permanenten Abbruch der Studienmedikation.</p> <p>AD: atopische Dermatitis; CYP3A: Cytochrom P450 3A; JAK: Januskinase; PDE-4: Phosphodiesterase-Typ 4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>		

Studiendesign

Studiendesign, Patientenpopulation und Interventionen

Bei der Studie Heads-Up handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Upadacitinib mit Dupilumab. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen. Im Anschluss bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an einer offenen 1-armigen Verlängerungsstudie mit 30 mg Upadacitinib teilzunehmen.

In der Studie Heads-Up wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 75 Jahren mit seit mindestens 3 Jahren bestehender chronischer atopischer Dermatitis untersucht. Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand folgender Kriterien definiert: Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD) ≥ 3 , Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 Punkte, betroffene Körperoberfläche $\geq 10\%$ und Juckreiz mit einem Score ≥ 4 auf der Worst Pruritus-Numerical Rating Scale (WP-NRS) im Wochendurchschnitt der letzten 7 Tage vor Randomisierung (von den 7 Tagen waren Ergebnisse zu mindestens 4 Tagen erforderlich). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Schweregraddefinition über den vIGA-AD, den EASI und die betroffene Körperoberfläche als eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis gewertet.

Innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung mussten die Patientinnen und Patienten unzureichend auf topische Therapien mit topischen Glukokortikoiden (TCS) und topischen Calcineurininhibitoren (TCI) oder systemische Therapien angesprochen haben oder eine topische Behandlung musste anderweitig medizinisch nicht ratsam sein (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen). Wie ein unzureichendes Ansprechen auf eine topische oder systemische Therapie definiert war, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Studienarmen randomisiert zugeteilt. Die Stratifizierungsfaktoren waren hierbei das Alter der Patientinnen und Patienten (< 40 Jahre, ≥ 40 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) und der Schweregrad der Erkrankung (vIGA-AD 3, vIGA-AD 4). 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 [13]. Im Vergleichsarm wurde Dupilumab entsprechend der Fachinformation verabreicht [14]. Falls der EASI sich nach Woche 4 im Vergleich zu Studienbeginn an 2 aufeinanderfolgenden Visiten um $\geq 25\%$ verschlechterte, musste die die Behandlung mit der Studienmedikation permanent abgebrochen werden.

Primärer Endpunkt der Studie ist der EASI 75. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Hintergrundtherapie und Rescuetherapie

Spätestens 7 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation und während der gesamten Behandlungsdauer mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 2-mal täglich Emollienzen als Hintergrundtherapie anwenden.

Topische Therapien mit TCS und / oder TCI mussten spätestens 7 Tage vor Studienbeginn abgesetzt werden. Zu Beginn der Behandlung erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen damit zunächst eine Monotherapie mit Upadacitinib bzw. Dupilumab. Beide Wirkstoffe sind neben dem Einsatz in der Monotherapie allerdings auch in Kombination mit TCS und / oder TCI zugelassen [13,14]. Es ist anzunehmen, dass im klinischen Alltag eine bestehende topische Therapie erst bei Befundbesserung reduziert und ausgeschlichen würde. Dies war in der Studie Heads-Up nicht vorgesehen. Es ist unklar, ob für einen Teil der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine zusätzliche topische Therapie indiziert gewesen wäre. Allerdings konnte, wenn dies nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers notwendig war, im Studienverlauf eine Therapieeskalation (vom pU als „Rescuetherapie“ bezeichnet) erfolgen, und zwar zunächst möglichst mit topischen Therapien wie TCS und / oder TCI. Die Studienmedikation wurde in diesem Fall weitergeführt. In der Studie Heads-Up erhielten sowohl im Upadacitinib-Arm als auch im Dupilumab-Arm jeweils 24 % der Patientinnen und Patienten eine topische Rescuetherapie. Aus den vorliegenden Informationen geht nicht hervor, ob und wenn ja, nach welchen Kriterien topische Therapien im Studienverlauf wieder abgesetzt wurden.

Falls die Patientinnen und Patienten innerhalb von 7 Tagen auf die topische Therapie nicht ansprachen, waren nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers systemische Therapien und Fototherapien einzusetzen. Diese führten jedoch zum permanenten Abbruch der Studienmedikation. Eine systemische Therapie erhielten nur wenige Patientinnen und Patienten (4 % im Upadacitinib-Arm und 1 % im Dupilumab-Arm).

Eignung der Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie

Die Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur deutschen Leitlinie Neurodermitis [15] enthält die Checkliste „Indikationsstellung zur antientzündlichen systemischen Therapie bei Erwachsenen“. Laut dieser sind Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie geeignet, wenn sowohl ein relevanter objektiver Schweregrad (z. B. ermittelt anhand des EASI-Score > 15 oder der betroffenen Körperoberfläche > 10 %), eine relevante subjektive Belastung (anhand des Fragebogens Dermatology Life Quality Index [DLQI] zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [DLQI > 10], des Juckreizes [> 6 auf einer visuellen Analogskala oder Numerical Rating Scale von 0 bis 10] oder relevanter Störung des Nachtschlafs aufgrund von Juckreiz / Ekzem) und ein fehlendes Therapieansprechen vorliegt. In der europäischen Leitlinie werden hingegen keine stringenten subjektiven Kriterien bezüglich der Indikationsstellung zur systemischen Therapie gefordert [16,17].

Der relevante objektive Schweregrad sowie das fehlende Therapieansprechen sind bereits durch die Einschlusskriterien der Studie Heads-Up erfüllt, da zu Baseline ein EASI-Score ≥ 16

vorliegen musste und die Patientinnen und Patienten für den Studieneinschluss unzureichend auf topische Therapien mit TCS und TCI oder systemische Therapien angesprochen haben mussten oder eine topische Therapie anderweitig medizinisch nicht ratsam war (siehe oben). Eine Definition des unzureichenden Ansprechens auf topische Therapien liegt nicht vor. Das Kriterium der relevanten subjektiven Belastung ist bei etwas über 80 % der Patientinnen und Patienten über einen WP-NRS-Score ≥ 6 (siehe auch Tabelle 8) zu Studienbeginn erfüllt.

Zusammenfassend wird damit davon ausgegangen, dass für die Studienpopulation der Studie Heads-Up eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt.

Eingesetzte Dosierung von Upadacitinib in der Studie Heads-Up

Zulassung laut Fachinformation

Laut Fachinformation [13] beträgt für Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren die empfohlene Dosis von Upadacitinib 15 mg täglich. Bei Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren stehen je nach individuellem Krankheitsbild eine tägliche Dosis von 15 mg oder 30 mg zur Verfügung. Dabei kann eine Dosis von 30 mg täglich bei einer hohen Krankheitslast und einem unzureichenden Ansprechen auf 15 mg angemessen sein. Zudem sollte die niedrigste wirksame Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden. Somit ergeben sich aus der Fachinformation für Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 64 Jahren keine konkreten Vorgaben, in welchen Fällen die 15 mg- bzw. 30 mg-Dosierung von Upadacitinib verabreicht werden sollte. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die 30 mg-Dosierung eher bei einer schweren atopischen Dermatitis verabreicht wird als bei einer mittelschweren atopischen Dermatitis.

Ausschließliche Gabe der 30 mg-Dosierung in der Studie Heads-Up

In die Studie Heads-Up wurden gemäß Einschlusskriterien Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Wie bereits beschrieben, erhielten in der Studie Heads-Up 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 und wurde auch nicht durchgeführt.

Bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren soll laut Fachinformation wie oben beschrieben ausschließlich die 15 mg Dosis eingesetzt werden [13]. Damit erhielten die Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre in der Studie Heads-Up nicht die zulassungskonforme Dosierung für diese Altersgruppe, da auch bei ihnen die 30 mg-Dosierung eingesetzt wurde. Da in der Studie Heads-Up 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 eingesetzt werden [13]. Da davon

ausgegangen wird, dass bei Vorliegen einer schweren atopischen Dermatitis eher die 30 mg-Dosierung von Upadacitinib verabreicht wird (siehe oben), wurde geprüft, ob bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mehrheitlich eine schwere Krankheitsausprägung vorlag. Entsprechend der Einteilung der Schweregrade nach EASI [18] lag nach eigenen Berechnungen basierend auf Mittelwerten und Standardabweichungen unter Annahme einer Normalverteilung in der Studienpopulation überwiegend (etwa 77 %) eine schwere Krankheitsausprägung vor. Gemäß der Einteilung des Schweregrades nach vIGA-AD [19] war die Krankheitsausprägung mittelschwer (vIGA-AD = 3) und schwer (vIGA-AD = 4) in beiden Behandlungsgruppen zu etwa gleichen Anteilen vertreten.

Zusammenfassend wird 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.

In den Zulassungsstudien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up wurden die 15 mg- und die 30 mg-Dosierung von Upadacitinib mit Placebo über 16 Wochen verglichen (siehe auch Abschnitt 2.5). Dies ermöglicht eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der 15 mg- und 30 mg-Dosierung von Upadacitinib für Erwachsene über einen Behandlungszeitraum von 16 Wochen. In Tabelle 21 in Anhang B sind die Responderraten für die verschiedenen Operationalisierungen zum EASI (EASI 100, EASI 90, EASI 75) sowie zur Verbesserung des Juckreizes auf 0 oder 1 bzw. Responderanalysen für eine Verbesserung ≥ 4 Punkte, erhoben über die WP-NRS, dargestellt. Hierbei ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieansprechen unter der 30 mg-Dosierung überwiegend um ≥ 10 % höher als unter der 15 mg-Dosierung. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA weist im European Public Assessment Report (EPAR) bei Betrachtung der Gesamtpopulationen der Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up darauf hin, dass sich eine Dosisabhängigkeit mit Unterschieden in den Responderraten zwischen 10 und 19 Prozentpunkten zeigt und zudem in Post-hoc-Analysen der Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 die Konfidenzintervalle der Wirksamkeitsendpunkte beider Dosierungen für fast alle Endpunkte nicht überlappen [20].

Da die Ansprechraten bei den verschiedenen Endpunktoptimalisierungen zwischen Patientinnen und Patienten, die 15 mg und denen, die 30 mg erhalten haben, unterschiedlich sind und sich auch keine Deckeneffekte zeigen, ist basierend auf den beobachteten Unterschieden 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.

Der pU äußert sich in Modul 4 A nicht zu den Auswirkungen der in der Studie eingesetzten Dosierung von Upadacitinib auf die Nutzenbewertung.

Auswertungszeitpunkte

Der pU gibt in Modul 4 A folgende Auswertungszeitpunkte für die abgeschlossene Studie Heads-Up an:

- 1. Auswertungszeitpunkt (21.10.2020): primäre Analyse; Auswertung, nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 24 erreicht hatten; einzige und finale Analyse zu Wirksamkeitsendpunkten
- 2. Auswertungszeitpunkt (28.12.2020): Ende der Studie, vom pU als finaler Datenschnitt bezeichnet; Auswertung zu Nebenwirkungsendpunkten, nachdem alle Patientinnen und Patienten nach Woche 24 entweder in die Extensionsstudie übergegangen waren oder nach der Follow-up-Visite 12 Wochen nach Ende der letzten Dupilumab-Injektion (siehe auch Abschnitt 2.4.2.2)

Beide Auswertungszeitpunkte waren präspezifiziert.

Patientencharakteristika

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

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Upadacitinib N ^a = 348	Dupilumab N ^a = 344
Heads-UP		
Alter [Jahre], MW (SD)	37 (15)	37 (14)
Altersgruppe, n (%)		
< 40 Jahre	228 (66)	226 (66)
40- < 65 Jahre	102 (29)	101 (29)
≥ 65 Jahre	18 (5)	17 (5)
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	44 / 56
Region, n (%)		
US/Puerto Rico/Kanada	140 (40)	131 (38)
andere	208 (60)	213 (62)
Abstammung, n (%)		
weiß	235 (68)	244 (71)
schwarz oder afro-amerikanisch	25 (7)	15 (4)
asiatisch	77 (22)	78 (23)
andere	11 (3)	7 (2)
EASI		
MW (SD)	30,8 (12,5)	28,8 (11,5)
Median [Q1; Q3]	27,3 [20,6; 38,0]	25,5 [19,8; 34,5]
BSA (%)		
MW (SD)	48,2 (24,0)	44,4 (22,8)
Median [Q1; Q3]	42 [29,0; 70,0]	40 [25,5; 60,0]
vIGA-AD, n (%)		
3 (moderat)	174 (50)	171 (50)
4 (schwer)	174 (50)	173 (50)
WP-NRS ^b		
MW (SD)	7,4 (1,6)	7,5 (1,7)
Median [Q1; Q3]	7,5 [6,6; 8,5]	7,7 [6,4; 8,7]
NRS ≤ 6, n (%)	64 (18)	66 (19)
NRS > 6, n (%)	282 (82)	276 (81)
HN-PGIS		
MW (SD)	3,8 (1,6)	4,0 (1,5)
Median [Q1; Q3]	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und der ersten Dosis der Studienmedikation [Jahre], MW (SD)	23,5 (14,7)	25,1 (14,8)
Therapieabbruch ^{c, d} , n (%)	32 (9)	25 (7)
Studienabbruch ^e , n (%)	30 (9)	24 (7)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Upadacitinib N ^a = 348	Dupilumab N ^a = 344
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Angaben beziehen sich auf den wöchentlichen Durchschnitt</p> <p>c. Bei Patientinnen und Patienten, die eine systemische Rescuetherapie erhielten, musste der primäre Abbruchgrund der Studienmedikation nicht zwingend die systemische Rescuetherapie sein.</p> <p>d. Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: UE (10 vs. 4 Patientinnen und Patienten), Patientenwunsch (8 vs. 6 Patientinnen und Patienten), Lost to Follow-Up (4 vs. 5 Patientinnen und Patienten), fehlende Wirksamkeit (6 vs. 3 Patientinnen und Patienten), logistische Restriktionen wegen COVID-19 (1 vs. 2 Patientinnen und Patienten), andere (3 vs. 5 Patientinnen und Patienten)</p> <p>e. Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: UE (7 vs. 3 Patientinnen und Patienten), Patientenwunsch (11 vs. 8 Patientinnen und Patienten), Lost to Follow-Up (5 vs. 8 Patientinnen und Patienten), logistische Restriktionen wegen COVID-19 (1 vs. 1 Patientin oder Patient), andere (6 vs. 4 Patientinnen und Patienten)</p> <p>AD: atopische Dermatitis; BSA: Körperoberfläche; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck-Patient Global Impression of Severity; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich; vIGA-AD: Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinreichend ausgewogen.

Die Patientinnen und Patienten waren in beiden Studienarmen im Mittel etwa 37 Jahre alt und mehrheitlich weißer Abstammung. Männer und Frauen waren zu etwa gleichen Teilen vertreten. Die mittlere Krankheitsdauer der atopischen Dermatitis lag bei etwa 24 Jahren.

Entsprechend der Einteilung des Schweregrads nach EASI [18] lag bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten überwiegend eine schwere Krankheitsausprägung vor. Nach der Einteilung des Schweregrads entsprechend dem vIGA-AD war die Krankheitsausprägung mittelschwer und schwer in beiden Behandlungsgruppen zu etwa gleichen Anteilen vertreten. Der deutlich überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten bewertete den Juckreiz zu Studienbeginn auf der WP-NRS in beiden Behandlungsgruppen > 6.

Der Anteil an Therapie- und Studienabbrüchen lag in beiden Behandlungsarmen unter 10 %.

Tabelle 9 zeigt die Vortherapien der Patientinnen und Patienten in der Studie Heads-Up.

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
Heads-UP		
jegliche Vortherapie der atopischen Dermatitis	348 (100)	343 (99,7)
topische Vortherapie, n (%)	334 (96)	327 (95)
TCS	322 (93)	313 (91)
stark wirksame TCS	237 (68)	240 (70)
mittelstark wirksame TCS	169 (49)	136 (40)
schwach wirksame TCS	115 (33)	111 (32)
TCI	114 (33)	130 (38)
andere	47 (14)	47 (14)
systemische Vortherapie, n (%)	180 (52)	175 (51)
biologisch-systemische Vortherapie	8 (2)	2 (1)
nicht biologische immunmodulierende systemische Vortherapie	177 (51)	175 (51)
andere	129 (37)	111 (32)
Fototherapie, n (%)	60 (17)	57 (17)
Andere	88 (25)	86 (25)
a. Es ist unklar, ob sich die Angaben auf die letzten 6 Monate vor Studieneinschluss beziehen, oder ob es sich um jegliche Vortherapien handelt		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide		

Die Behandlungsarme der Studie Heads-Up waren hinsichtlich der verabreichten Vortherapien ausgewogen. Aus den vorliegenden Informationen geht nicht hervor, ob sich die Angaben zu den Vortherapien, wie in den Einschlusskriterien gefordert, auf die letzten 6 Monate vor Studieneinschluss beziehen, oder ob es sich um jegliche Vortherapien handelt.

92 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten in der Vergangenheit TCS erhalten, etwa 70 % stark wirksame TCS. Mit rund 4 % hatte nur ein sehr geringer Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keinerlei topische Vortherapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis erhalten. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten wurde mit einer systemischen Therapie behandelt. Vor allem kamen hier nicht biologische immunmodulierende systemische Therapien zum Einsatz.

Etwa 95 % der Patientinnen und Patienten zeigte ein unzureichendes Ansprechen bzw. einen Wirkverlust auf Vortherapien, wobei unklar ist, wie das unzureichende Ansprechen in der Studie Heads-Up definiert war.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt für die Studie Heads-Up, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Zielpopulation entsprechen und die Behandlung mit Upadacitinib gemäß Fachinformation erfolgte. Zur Einschätzung der Übertragbarkeit stellt der pU zudem den Patientencharakteristika Alter, Frauenanteil, Krankheitsdauer, Komorbiditäten (≥ 1 Komorbidität, allergische Rhinitis, Asthma) in der Studie Heads-Up publizierten Charakteristika erwachsener deutscher Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis aus 2 nicht interventionellen Studien [21,22] gegenüber. Aus Sicht des pU entsprechen das mittlere Alter und die langjährige Krankheitsdauer bei Studieneinschluss mit typischem Krankheitsbeginn im Kindesalter der Versorgungsrealität. Zudem liege der Frauenanteil innerhalb des in den 2 nicht interventionellen Studien publizierten Bereichs.

Für die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up beschreibt der pU, dass die im Alter von 12 bis 75 Jahren eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Upadacitinib umfasst sind und entsprechend Fachinformation behandelt wurden. Zudem seien die eingeschlossenen Jugendlichen überwiegend weiß und durchschnittlich mehrere Jahre erkrankt.

Insgesamt gibt es aus Sicht des pU keine Hinweise darauf, dass die Studienpopulationen und Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik – Remission (erhoben mittels EASI 100)
 - Symptomatik – Juckreiz (erhoben mittels WP-NRS)
 - patientenberichtete Symptomatik (erhoben mittels Head and Neck-Patient Global Impression of Severity [HN-PGIS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Infektionen (Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, UE)
 - schwerwiegende Infektionen (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, SUE)
 - Konjunktivitis (bevorzugter Begriff [PT])
 - Augenerkrankungen (SOC, UE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

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

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

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Symptomatik – Remission (EASI 100)	Symptomatik – Juckreiz (WP-NRS)	Patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^a	Schwere UE ^s ^{a, b}	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^c	Schwerwiegende Infektionen ^c	Konjunktivitis (PT, UE)	Augenerkrankungen (SOC, UE)	Akne (PT, UE)	
Heads-Up	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a. ohne das PT atopische Dermatitis
b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
c. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs
d. Endpunkt nicht erhoben

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EASI; Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck-Patient Global Impression of Severity; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale

Anmerkungen zu Endpunkten

Symptomatik – EASI

Der EASI ist ein Instrument, welches zur objektiven Erhebung des Schweregrades der atopischen Dermatitis eingesetzt wird [23-25]. Dabei bewertet der Arzt die Symptome mit einem Symptomwert zwischen 0 (keine Symptome) und 3 (schwere Symptome) und schätzt zusätzlich den Anteil der betroffenen Körperoberfläche prozentual zur Gesamtkörperoberfläche. Daraus wird bei unterschiedlicher Gewichtung der verschiedenen Werte ein Gesamtscore errechnet, welcher Werte zwischen 0 und 72 erreichen kann. Höhere Werte bedeuten ein schwereres Krankheitsbild.

Für die vorliegende Bewertung wird der EASI 100 herangezogen. EASI 100 bedeutet eine vollständige Remission der äußerlichen Anzeichen einer Dermatitis (d. h. 100 % im Vergleich zum Ausgangswert). Der EASI 90 und der EASI 75 (eine 90%ige beziehungsweise 75%ige Reduktion des EASI-Ausgangswertes [Response]) werden ergänzend dargestellt.

Symptomatik – Juckreiz (WP-NRS)

Die WP-NRS ist ein Selbsterhebungsinstrument zur Ermittlung des schlimmsten Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden. Die Erfassung erfolgt mittels einer numerischen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). Die Erhebung des Juckreizes über

die WP-NRS erfolgte in der Studie Heads-Up bis Woche 16 täglich über ein elektronisches Patiententagebuch, das den Patientinnen und Patienten nach dem Screening mitgegeben wurde. Danach wurde die WP-NRS ebenfalls elektronisch zu den geplanten Studienvisiten (alle 2 Wochen bis Woche 24) erhoben. In die Auswertungen des pU geht bis Woche 16 das wöchentliche Mittel der WP-NRS ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Operationalisierung WP-NRS = 0 zu Woche 24 herangezogen. Dies bedeutet eine vollständige Erscheinungsfreiheit vom Symptom Juckreiz. Darüber hinaus wird die präspezifizierte Responderanalyse zur Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn ergänzend dargestellt, da dieses Responsekriterium für Patientinnen und Patienten, die keine vollständige Symptommfreiheit erreichen können, ebenfalls als wichtiger Endpunkt erachtet wird. Das Responsekriterium entspricht $\geq 15\%$ der Skalenspannweite und bildet, wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [26,27] erläutert, hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung ab.

Patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS)

Der HN-PGIS ist ein patientenberichtetes Messinstrument zur Erfassung des Schweregrads der Symptome der AD im Kopf-Hals-Bereich auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (kann nicht ignoriert werden und schränkt meine täglichen Aktivitäten deutlich ein). Höhere Werte gehen mit einer schwereren Symptomatik und höheren Einschränkungen der Patientinnen und Patienten einher.

Der HN-PGIS ist patientenrelevant. Läsionen im Kopf-Hals-Bereich können von der betroffenen Person als besonders beeinträchtigend wahrgenommen werden, da sie nur schwer zu verbergen sind [28,29]. Grundsätzlich wünschenswert wäre darüber hinaus jedoch auch die Beurteilung des symptomatischen Schweregrads der Patientinnen und Patienten bezogen auf den gesamten Körper, da bei Erwachsenen auch andere Körperbereiche wie z. B. Hand und Beugen betroffen sein können [29,30].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem HN-PGIS von 0 zu Woche 24 herangezogen.

Anmerkungen zu Analysearten

Für die vom pU auch als modifizierte NRI-C-Analyse bezeichnete Hauptanalyse der binären Endpunkte zur Morbidität zieht der pU in Modul 4 A Responderanalysen zu Woche 24 unter Verwendung einer modifizierten Non-Responder-Imputation (NRI) mit multipler Imputation (MI) zur Ersetzung fehlender Werte heran. Bei dieser Ersetzungsstrategie werden fehlende Daten aufgrund der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) mittels MI ersetzt. Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten, die nicht aufgrund von COVID-19 auftraten, sowie Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie oder Fototherapie als Rescuetherapie erhielten, wurden als Non-Responder gewertet. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, da der Beginn einer systemischen Therapie oder Fototherapie zu einem permanenten Therapieabbruch führte. Bei Patientinnen und Patienten, die eine topische „Rescuetherapie“ (zu verstehen als Änderung

der Hintergrundtherapie) erhielten, gingen deren tatsächliche Werte in die Analyse ein. Die Auswertungen basieren auf einem generalisierten linearen Modell (GLM) mit der Behandlung und dem präspezifizierten Hauptstratifizierungsfaktor vIGA-AD als Kovariablen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird diese Hauptanalyse des pU herangezogen.

Ergänzend stellt der pU Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen mit modifizierter Ersetzungsstrategie dar, bei der fehlende Werte, die nicht aufgrund von COVID-19 auftraten – im Gegensatz zur primären Analyse – mit einer MI und nicht mittels NRI ersetzt wurden. Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen zeigen insgesamt konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Symptomatik – Remission (EASI 100)	Symptomatik – Juckreiz (WP-NRS)	Patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^b	Schwerwiegende Infektionen ^b	Konjunktivitis (PT, UE)	Augenerkrankungen (SOC, UE)	Akne (PT, UE)	
Heads-Up	N	N	N	N	N	– ^c	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs c. Endpunkt nicht erhoben d. unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Armen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EASI; Eczema Area and Severity Index; H: hoch; HN-PGIS: Head and Neck-Patient Global Impression of Severity; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>															

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, Remission (EASI 100) und Juckreiz (WP-NRS) sowie der patientenberichteten Symptomatik (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. Im Upadacitinib-Arm betrug die geplante Nachbeobachtungsdauer 30 Tage, im Dupilumab-Arm lag sie bei 84 Tagen. Darüber hinaus hing grundsätzlich der finale Auswertungszeitpunkt zu Nebenwirkungen davon ab, ob die Patientinnen und Patienten nach Ende der Studie Heads-Up in die Extensionsstudie übergangen oder nicht (siehe Abschnitt 2.4.1). Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Studie Heads-Up an der Extensionsstudie teilnahmen, sollten ihre finale Visite nach der 24-wöchigen Behandlungsdauer haben. Alle anderen Patientinnen und Patienten sollten ihre finale Visite 12 Wochen nach der letzten Injektion haben. Die letzte Injektion fand nach der 22. Behandlungswoche statt. Aus beiden Behandlungsarmen gingen etwa 70 % der Patientinnen und Patienten in die Verlängerungsstudie über und sollten demnach mit der finalen Visite nach 24 Wochen Studiendauer eingegangen sein. Es ist unklar, ob in die Auswertung die geplante Nachbeobachtungsdauer einging.

Die tatsächliche mittlere Beobachtungsdauer betrug für den Upadacitinib-Arm etwa 27 Wochen und für den Dupilumab-Arm etwa 33 Wochen.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Upadacitinib mit Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

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

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib		Dupilumab		Upadacitinib vs. Dupilumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Heads-Up					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	348	1 (0,3)	344	0 (0)	2,97 [0,12; 72,55]; 0,505
Morbidität					
Symptomatik					
EASI 100 (Remission)	348	100 (28,7)	344	48 (14,0)	2,05 [1,50; 2,79]; < 0,001
<i>EASI 90 (ergänzend dargestellt)</i>	348	227 (65,3)	344	197 (57,3)	1,14 [1,01; 1,28]; 0,034
<i>EASI 75 (ergänzend dargestellt)</i>	348	277 (79,6)	344	263 (76,4)	1,04 [0,96; 1,13]; 0,303
Juckreiz (WP-NRS 0)	348	92 (26,4)	344	29 (8,4)	3,14 [2,12; 4,63]; < 0,001
<i>Juckreiz (WP-NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte) (ergänzend dargestellt)</i>	348	212 (60,8)	344	178 (51,7)	1,18 [1,03; 1,34]; 0,017
patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS 0)	348	99 (28,5)	344	58 (16,9)	1,69 [1,27; 2,26]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben				
Nebenwirkungen^c					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	348	269 (77,3)	344	227 (66,0)	–
SUEs ^d	348	13 (3,7)	344	7 (2,0)	1,84 [0,74; 4,55]; 0,189 ^e
schwere UEs ^{d, f}	348	29 (8,3)	344	13 (3,8)	2,21 [1,17; 4,17]; 0,015
Abbruch wegen UEs	348	11 (3,2)	344	4 (1,2)	2,72 [0,87; 8,45]; 0,084
Infektionen (SOC, UE) ^g	348	161 (46,3)	344	133 (38,7)	1,20 [1,00; 1,43]; 0,044
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE) ^g	348	4 (1,1)	344	2 (0,6)	1,98 [0,36; 10,72]; 0,533 ^h
Konjunktivitis (PT, UE)	348	5 (1,4)	344	35 (10,2)	0,14 [0,06; 0,36]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UE)	348	26 (7,5)	344	49 (14,2)	0,52 [0,33; 0,82]; 0,005
Akne (PT, UE)	348	64 (18,4)	344	11 (3,2)	5,75 [3,09; 10,71]; < 0,001

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Upadacitinib		Dupilumab		Upadacitinib vs. Dupilumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
a. Wenn nicht anders angegeben: GLM (Log-Link), Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen b. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben c. GLM mit Behandlung als Kovariable d. ohne das PT atopische Dermatitis e. Normalverteilungsapproximation, Wald-Test f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 g. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs h. eigene Berechnung, RR [95 %-KI] (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [31]) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EASI: Eczema Area and Severity Index; GLM: generalisiertes lineares Modell; HN-PGIS: Head and Neck-Patient Global Impression of Severity; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, vIGA-AD: Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.1).

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)

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

Symptomatik – Juckreiz (WP-NRS 0)

Für den Endpunkt Symptomatik – Juckreiz (WP-NRS 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.

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 SUEs und Abbruch wegen 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 (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 (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Infektionen

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

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 (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Schwerwiegende Infektionen

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

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 (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 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 (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Akne (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.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

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

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

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

Tabelle 14: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich:
Upadacitinib vs. Dupilumab

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Upadacitinib		Dupilumab		Upadacitinib vs. Dupilumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Heads-Up						
schwere UEs^b						
Geschlecht						
weiblich	165	18 (10,9)	150	2 (1,3)	8,18 [1,93; 34,67]	0,004
männlich	183	13 (7,1)	194	13 (6,7)	1,06 [0,50; 2,23]	0,877
Gesamt					Interaktion:	0,004
Infektionen^c						
Alter						
< 40 Jahre	228	102 (44,7)	226	96 (42,5)	1,05 [0,85; 1,30]	0,628
≥ 40 Jahre	120	59 (49,2)	118	37 (31,4)	1,57 [1,14; 2,17]	0,006
Gesamt					Interaktion:	0,040
Augenerkrankungen (SOC, UE)						
vIGA-AD						
3	174	17 (9,8)	171	19 (11,1)	0,88 [0,47; 1,63]	0,684
4	174	9 (5,2)	173	30 (17,3)	0,30 [0,15; 0,61]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,022
a. GLM (Log-Link) mit Behandlung, Subgruppenvariable sowie Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppenvariable als Kovariablen						
b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3						
c. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vIGA-AD: Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis						

Nebenwirkungen

Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs für Frauen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab. Für Männer liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib und Dupilumab vor. Daraus ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen

höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Männer nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

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

Augenerkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UE) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere vor. Für die Subgruppe vIGA-AD 4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UE) für Patientinnen und Patienten mit vIGA-AD 4 ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab. Für die Subgruppe vIGA-AD 3 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib und Dupilumab vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit vIGA-AD 3 kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Upadacitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten mit vIGA-AD 3 nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [26].

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

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

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

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den verschiedenen Endpunkten zur Symptomatik handelt, hängt von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab, insbesondere der Schwere und des Grads der Beeinträchtigung durch ihre Symptome. Es wird daher auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen.

Symptomatik – Remission (EASI 100)

Der mediane EASI-Wert zu Studienbeginn liegt für die in die Studie Heads-Up eingeschlossenen Patientinnen und Patienten oberhalb von 21 (Upadacitinib-Arm: 27,3; Dupilumab-Arm: 25,5). Die EASI-Werte liegen damit im Median in einem schwerwiegenden Bereich [18]. Daher wird der Endpunkt Remission (EASI 100) der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Symptomatik – Juckreiz (WP-NRS 0)

Der mediane WP-NRS-Wert liegt im Upadacitinib-Arm bei 7,5 und im Dupilumab-Arm bei 7,7. Ab einem Wert von 7 wird gemäß [32] der Juckreiz als schwer eingestuft. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt Juckreiz (WP-NRS) der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS 0)

Der mediane Wert des HN-PGIS zu Studienbeginn liegt in beiden Behandlungsarmen bei 4,0 von einem maximal erreichbaren Wert von 6. Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Zuordnung des Schweregrads vor, die zu einer Einordnung als schwerwiegend / schwer führen würden. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zuordnet. Aus Sicht des pU ist ein Wert ≥ 4 per Definition als schwerwiegend schwer einzuordnen, da ein Wert von 4 nach Selbsteinschätzung der Patientin / des Patienten mittelgradig schwere Symptome im Kopf-Hals-Bereich bedeuten. Allerdings sind gemäß HN-PGIS mittelgradig schwer eingestufte Symptome definiert als Symptome, die nicht ignoriert werden können sowie die täglichen Aktivitäten gelegentlich einschränken. Diese Definition der mittelgradig schweren Symptomatik gemäß HN-PGIS ist nicht ausreichend, um eine eindeutige Einstufung der Endpunktkategorie als schwerwiegend / schwere Symptome / Folgekomplikationen zu erlauben.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. Dupilumab^a
(mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Upadacitinib vs. Dupilumab Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,3 % vs. 0 % 2,97 [0,12; 72,55] p = 0,505	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik		
Remission (EASI 100)	28,7 % vs. 14,0 % 2,05 [1,50; 2,79] 0,49 [0,36; 0,67] ^d p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Juckreiz (WP-NRS 0)	26,4 % vs. 8,4 % 3,14 [2,12; 4,63] 0,32 [0,22; 0,47] ^d p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS 0)	28,5 % vs. 16,9 % 1,69 [1,27; 2,26] 0,59 [0,44; 0,79] ^d p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
–	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	3,7 % vs. 2,0 % 1,84 [0,74; 4,55] p = 0,189	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs		
weiblich	10,9 % vs. 1,3 % 8,18 [1,93; 34,67] 0,12 [0,03; 0,52] ^d p = 0,004 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß erheblich
männlich	7,1 % vs. 6,7 % 1,06 [0,50; 2,23] p = 0,877	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	3,2 % vs. 1,2 % 2,72 [0,87; 8,45] p = 0,084	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Upadacitinib vs. Dupilumab^a
(mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Upadacitinib vs. Dupilumab Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Infektionen < 40 Jahre	44,7 % vs. 42,5 % 1,05 [0,85; 1,30] p = 0,628	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 40 Jahre	49,2 % vs. 31,4 % 1,57 [1,14; 2,17] 0,64 [0,46; 0,88] ^d p = 0,006 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß gering
schwerwiegende Infektionen	1,1 % vs. 0,6 % 1,98 [0,36; 10,72] 0,51 [0,10; 2,78] ^d p = 0,533	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Konjunktivitis (UE)	1,4 % vs. 10,2 % 0,14 [0,06; 0,36] p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Augenerkrankungen (UE) vIGA-AD 3	9,8 vs. 11,1 0,88 [0,47; 1,63] p = 0,684	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
vIGA-AD 4	5,2 % vs. 17,3 % 0,30 [0,15; 0,61] p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Akne (UE)	18,4 % vs. 3,2 % 5,75 [3,09; 10,71] 0,17 [0,09; 0,32] ^d p < 0,001 Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
<p>a. nur für Erwachsene, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck-Patient Global Impression of Severity; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vIGA-AD: Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Remission (EASI 100): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich ▪ Juckreiz (WP-NRS 0) – Ausmaß: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich 	-
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich 	-
-	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Frauen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß erheblich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Konjunktivitis: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Augenerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vIGA-AD 4: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akne: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 40 Jahre: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß gering
Endpunkte aus der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben	
a. Effekte gelten nur für Erwachsene, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt	
EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck-Patient Global Impression of Severity; UEs: unerwünschte Ereignisse; vIGA-AD: Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale	

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 in Abschnitt 2.4.1 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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Upadacitinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis im Vergleich zu Dupilumab ableitet.

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

2.5.1 Vorgehen des pU

Der pU identifiziert gemäß der in Abschnitt 2.2 definierten Fragestellung 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 in Abschnitt 2.4.1 beschriebene Studie Heads-Up mit Erwachsenen unter Durchführung eines Evidenztransfers heran.

Der pU führt keine systematische Recherche nach Studien durch, die einen Evidenztransfer auf Jugendliche unterstützen. Die 3 Zulassungsstudien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up identifiziert er aus seinem eigenen Studienpool. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Dupilumab führt der pU keine Recherche zu Studien mit Jugendlichen durch.

Analog zur Einschätzung des pU sind die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab erfolgte. Darüber hinaus sind sie mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen (Vergleich gegenüber Placebo) zu kurz, um langfristige Effekte von Upadacitinib auf den chronischen-entzündlichen Verlauf der atopischen Dermatitis zu beurteilen.

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. Im Folgenden werden die Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up zunächst zusammenfassend beschrieben und im Anschluss das Vorgehen des pU bewertet.

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 gemäß Einschlusskriterien analog zur Studie Heads-Up mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (siehe auch Tabelle 26). Im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase gingen die Patientinnen und Patienten jeweils in eine einfach verblindete Verlängerungsphase mit 15 mg oder 30 mg Upadacitinib bis Woche 260 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. Zwischen Woche 4 und Woche 24 war in allen 3 Studien eine Rescuetherapie erlaubt, falls eine Verschlechterung des EASI um 50 % an 2 aufeinanderfolgenden Visiten auftrat. Dabei sollten zunächst grundsätzlich topische Therapien eingesetzt werden. Falls diese nach mindestens 7 Tagen nicht anschlügen, konnten auch systemische Therapien eingesetzt werden. Nach Woche 24 durften Rescuetherapien

grundsätzlich bei einem Nichterreichen eines EASI 50 im Vergleich zu Studienbeginn eingesetzt werden.

In die Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 wurden insgesamt 847 bzw. 836 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, darunter 124 bzw. 104 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren. In der Studie Measure-Up 1 wurden 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 dem 15 mg-Upadacitinib-Arm 33 und dem 30 mg-Upadacitinib-Arm 35 Jugendliche randomisiert zugeteilt, dem Placeboarm wurden 36 Jugendliche zugeteilt.

In die Studie AD-Up wurden insgesamt 901 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, darunter 116 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren. Dem 15 mg Upadacitinib-Arm wurden 39 Jugendliche, dem 30 mg Upadacitinib-Arm 37 Jugendliche und dem Placeboarm 40 Jugendliche zugeteilt.

Weitere Angaben zu den Studien- und Interventionscharakteristika der Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up finden sich in Anhang D.

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

Der pU führt wie beschrieben 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 [13]. Der pU legt keine Daten für Jugendliche zur Vergleichstherapie Dupilumab vor und hat auch nicht nach Daten zu Dupilumab gesucht. Insgesamt betrachtet der pU folgende Voraussetzungen als erfüllt:

- Es gäbe keinen Hinweis darauf, dass der Wirkmechanismus des Wirkstoffs Upadacitinib bei Jugendlichen und Erwachsenen unterschiedlich sei.
- Die Pathogenese und das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis seien bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich.
- Die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit in der Studie Heads-Up zu Woche 24 und in den Auswertungen zu Jugendlichen der 3 Zulassungsstudien zu Woche 16 seien gleichgerichtet.
- Für Erwachsene läge ein Zusatznutzen vor.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie sei für Jugendliche und Erwachsene identisch.
- Es läge keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter in der Studie Heads-Up vor.

Grundsätzlich ist in bestimmten Datenkonstellationen die Übertragung von Ergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich. Die

Pathogenese und das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis sind bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich [30,33,34]. Zudem wird in der Studie Heads-Up mit Erwachsenen keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet und es zeigen sich in den Auswertungen zu Jugendlichen aus den Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up zu Woche 16 über verschiedene Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte. Diese beziehen sich allerdings ausschließlich auf den Vergleich gegenüber Placebo. Ein direkter Vergleich von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab liegt nicht vor; der pU hat zudem auch keine sonstigen Daten zu Dupilumab bei Jugendlichen betrachtet (siehe oben).

Ogleich verschiedene Voraussetzungen für einen Evidenztransfer gegeben sind, ist in der vorliegenden Datenkonstellation die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie Heads-Up auf Jugendliche nicht möglich. Wie in Abschnitt 2.4.1 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.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Upadacitinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwere atopischer Dermatitis im Vergleich zu Dupilumab ableitet.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: 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.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung atopische Dermatitis nachvollziehbar und plausibel dar. Upadacitinib wird gemäß Fachinformation angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, für die eine systemische Therapie infrage kommt [13].

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

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren kontinuierlich anwendbaren systemischen Therapiemöglichkeiten, insbesondere für Betroffene in der Zielpopulation ab 12 Jahren, um die Erkrankung langfristig zu kontrollieren, Krankheitsschübe zu verhindern und somit die Krankheitslast der Patientinnen und Patienten zu verringern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf die nachfolgend aufgeführten Beschlüsse des G-BA in vergleichbaren Anwendungsgebieten und die darin quantifizierten Patientenpopulationen:

- aus dem Beschluss zum Verfahren zu Dupilumab aus dem Jahr 2018 mit einer Anzahl von ca. 52 000 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt [35], welche ebenfalls im Beschluss zum Verfahren zu Baricitinib aus dem Jahr 2021 im selben Anwendungsgebiet [36] zugrunde gelegt wurde
- Beschluss aus dem Verfahren zu Dupilumab aus dem Jahr 2020 mit einer Anzahl von ca. 5300 bis 10 600 jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt [37]

Der pU fasst anschließend die in den Dossiers zu den vorherigen Verfahren zu Dupilumab [38,39] beschriebenen Herleitungen zusammen.

Die Datengrundlage bildeten 2 GKV-Routinedatenanalysen mit Analysezeitraum der Jahre 2011 bis 2015 [38,39]. In den Analysen wurden zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis im Datensatz bestimmt.

Im nächsten Schritt wurden die Arzneimittelverordnungen der Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose der atopischen Dermatitis untersucht, um diejenigen Betroffenen zu identifizieren, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Bei Patientinnen und Patienten ohne Verordnungen wurde in den Dossiers davon ausgegangen, dass sie an einer leichten Form der Erkrankung leiden und keine systemische Therapie angezeigt ist. Es wurden diejenigen Patientinnen und Patienten mit indikationstypischen und rezeptpflichtigen Fertigarzneimittelverordnungen in Quartal 3 oder 4 des Jahres 2015 berücksichtigt, bei denen Diagnose und Verordnung im gleichen Quartal erfolgten (= letzter Verordnungsstand). Auf Basis der Arzneimittelverordnungen folgte eine Zuordnung zu verschiedenen Therapieklassen. Für Patientinnen und Patienten, die gemäß der damaligen Einteilung entweder zum letzten Verordnungszustand (im 3. bzw. 4. Quartal 2015; Therapiekategorie III) oder davor (≥ 180 Tage [Therapiekategorie IV] und < 180 Tage [Therapiekategorie V] vor dem letzten Verordnungsstand) bereits eine indikationstypische systemische Therapie erhalten hatten [38,39] oder für die eine systemische Therapie in Betracht kam oder diese erhielten (Teilpopulation aus Therapiekategorie II und VI) [39], wurde in der Analyse davon ausgegangen, dass auch im Weiteren eine systemische Therapie notwendig werden könnte. Im letzten Schritt wurde eine nach Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppen standardisierte Hochrechnung der ermittelten Werte auf die gesamte GKV-Population vorgenommen [35,37-39].

Der pU addiert die in den Beschlüssen des G-BA zu den Verfahren zu Dupilumab aus dem Jahr 2018 (ca. 52 000 erwachsene Betroffene) und aus dem Jahr 2020 (5300 bis 10 600 Betroffene ab 12 Jahren bis < 18 Jahren) und gibt somit eine Spanne von 57 300 bis 62 600 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

Bewertung des Vorgehens des pU

In den Nutzenbewertungsverfahren zu Dupilumab aus den Jahren 2018 [40] sowie 2019 [41] wurden die vom damaligen pU angegebenen Anzahlen von 51 622 bis 53 036 erwachsenen Patientinnen und Patienten sowie 5282 bis 10 632 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren trotz einiger Kritikpunkte als in der Größenordnung plausibel bewertet.

Es ist jedoch zu beachten, dass im vorliegenden Verfahren zu Upadacitinib laut G-BA eine explizite Beschränkung auf diejenigen Patientinnen und Patienten vorliegt, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist (siehe Abschnitt 3.1.1). Diese Einschränkung ist in der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der beiden Dossiers zu Dupilumab [38,39] nicht berücksichtigt. Stattdessen sind – wie bereits in der Dossierbewertung zu Baricitinib im vergleichbaren, auf Erwachsene eingeschränkten Anwendungsgebiet angemerkt [42] – insbesondere auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, denen systemische Glukokortikoide vor ≥ 180 Tagen vor dem letzten Verordnungszustand verordnet wurden [38]. Es ist davon auszugehen, dass nicht für alle diese

Patientinnen und Patienten auch eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist. Somit ist die vom pU angegebene Anzahl für Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, eher überschätzt.

Für die in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab [40,41] herangezogene und bis zum Jahr 2018 gültige S2k-Leitlinie [30] liegt mittlerweile eine Aktualisierung des Abschnitts über die Systemtherapie der atopischen Dermatitis aus dem Jahr 2020 [15] vor. Es ist unklar, inwieweit sich durch die Aktualisierungen eine Veränderung im Vergleich zu den vom pU angegebenen Patientenzahlen ergibt, die noch auf Verordnungsdaten aus dem Jahr 2015 basiert [38].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass die Prävalenz- und Inzidenzrate der atopischen Dermatitis in den nächsten 5 Jahren konstant bleiben.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.6). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in folgende Teilpopulationen unterteilt:

- Erwachsene, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosierung darstellt
 - Frauen
 - Männer
- Erwachsene, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosierung darstellt
- Jugendliche ab 12 Jahren

Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen bis auf für die Jugendlichen ab 12 Jahren in Modul 3A des Dossiers keine Angaben vor.

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib festgelegt:

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

Für Upadacitinib 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.

Da bei Upadacitinib, aber nicht bei Dupilumab, einmalig vor Therapiebeginn Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen und bei Dupilumab, aber nicht bei Upadacitinib, Arzneimittelkosten für eine Induktionsbehandlung anfallen, macht der pU gesonderte Angaben für das 1. Jahr. Da es sich jedoch sowohl bei Upadacitinib als auch bei Dupilumab um kontinuierliche Therapien handelt, werden in der vorliegenden Bewertung lediglich die Angaben des pU ab dem 2. Jahr dargestellt und kommentiert.

3.2.1 Behandlungsdauer

In der vorliegenden Bewertung wird von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen (siehe Abschnitt 3.1.1), sodass rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Der pU geht für Upadacitinib von 365 Behandlungstagen pro Jahr aus. Für Dupilumab geht er auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr und mit einer Rundung auf 1 Nachkommastelle von 26,1 Behandlungen pro Jahr aus. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch von Upadacitinib und Dupilumab entsprechen den Fachinformationen [13,43,44].

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Upadacitinib für Erwachsene 15 mg oder 30 mg 1-mal täglich, je nach individuellem Krankheitsbild oder Alter [13]. Für Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg beträgt die empfohlene Dosis von Upadacitinib 15 mg 1-mal täglich [13]. Der pU stellt den Verbrauch für eine Dosierung von 15 mg und von 30 mg dar.

Für Dupilumab berechnet der pU den Verbrauch mithilfe der laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen für Erwachsene und bei Jugendlichen in Abhängigkeit des Körpergewichts [43,44].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Upadacitinib in einer Dosis von 15 mg und Dupilumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2021 wieder. Upadacitinib in einer Wirkstärke von 30 mg ist seit dem 15.09.2021 gelistet; die Angaben des pU zu den Kosten stimmen mit diesem Stand überein.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Upadacitinib und Dupilumab keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Upadacitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 15 056,17 € oder 29 886,85 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient von Dupilumab in Höhe von 17 795,11 € beinhalten Arzneimittelkosten und sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Angaben zu Versorgungsanteilen von Upadacitinib. Da vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssten, sei eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung schwer vorherzusagen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Upadacitinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: 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.

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

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Upadacitinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen ^b	57 300 bis 62 600	Die vom pU ausgewiesene Anzahl stellt eher eine Überschätzung dar, da davon auszugehen ist, dass die Angabe auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht in Betracht kommt.
	davon:		
	Jugendliche ab 12 Jahren	5300 bis 10 600 ^c	
	Erwachsene, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosierung darstellt	keine Angabe	Hierzu finden sich keine Angaben in Modul 3 A.
	davon:		
	Frauen	keine Angabe	
Männer	keine Angabe		
Erwachsene, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosierung darstellt	keine Angabe		
<p>a. Angabe des pU b. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Von ihnen werden in der vorliegenden Bewertung diejenigen betrachtet, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommt, da der Wirkstoff Upadacitinib als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll. Auf diese Population bezieht sich sowohl die angegebene Anzahl als auch der Kommentar. c. Angabe des pU im Zuge der Herleitung der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Upadacitinib ^b	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	15 056,17 oder 29 886,85	0	0	15 056,17– 29 886,85	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Dupilumab ^d	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	17 795,11	0	0	17 795,11	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU. Da es sich sowohl bei Upadacitinib als auch bei Dupilumab um kontinuierliche Therapien handelt, werden in der vorliegenden Bewertung lediglich die Angaben des pU ab dem 2. Jahr dargestellt und kommentiert.</p> <p>b. Upadacitinib kann laut Fachinformation auch in Kombination mit TCS und / oder TCI angewendet werden [13]. Die Angaben zu den Kosten beziehen sich ausschließlich auf Upadacitinib in der Monotherapie.</p> <p>c. Die Jahrestherapiekosten basieren auf Dosierungen von 1-mal täglich 15 mg oder 30 mg Upadacitinib. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Upadacitinib für Erwachsene 15 mg oder 30 mg 1-mal täglich, je nach individuellem Krankheitsbild oder Alter [13]. Für Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg beträgt die empfohlene Dosis von Upadacitinib 15 mg 1-mal täglich [13].</p> <p>d. Der G-BA gibt zusätzlich „(ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)“ an. Die Angaben zu den Kosten beziehen sich ausschließlich auf Dupilumab in der Monotherapie.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)“

Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen verfügt, für die Upadacitinib indiziert ist.

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib bei Erwachsenen beträgt 15 mg oder 30 mg einmal täglich, je nach individuellem Krankheitsbild. Eine Dosis von 30 mg einmal täglich kann bei Patienten mit hoher Krankheitslast angemessen sein. Eine Dosis von 30 mg einmal täglich kann bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf 15 mg einmal täglich angemessen sein. Es sollte die niedrigste wirksame Erhaltungsdosis in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten ≥ 65 Jahre beträgt die empfohlene Dosis 15 mg einmal täglich.

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib bei Jugendlichen (von 12 bis 17 Jahren) mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg beträgt 15 mg einmal täglich.

Upadacitinib kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Topische Calcineurininhibitoren können für empfindliche Bereiche wie Gesicht, Hals, intertriginöse und Genitalbereiche verwendet werden.

Bei Patienten, die nach 12 Behandlungswochen keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigen, ist ein Absetzen von Upadacitinib in Erwägung zu ziehen.

Upadacitinib ist einmal täglich mit oder unabhängig von einer Mahlzeit zu einer beliebigen Uhrzeit einzunehmen.

Laborkontrollen sind für absolute Neutrophilenzahl (ANC), absolute Lymphozytenzahl (ALC), Hämoglobin (Hb), Lebertransaminasen und Lipide empfohlen. Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind. Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer ALC von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer ANC von weniger als 1×10^9 Zellen/l oder einem Hb-Wert von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der FI). Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

Gegenanzeigen für die Anwendung von Upadacitinib sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile, eine aktive Tuberkulose oder aktive schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der FI), schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2 der FI) sowie Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der FI).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der FI)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind in Abschnitt 4.4 der FI detailliert beschrieben und betreffen Immunsuppressiva, schwerwiegende Infektionen, Virusreaktivierung, Impfung, maligne Erkrankungen, Nichtmelanozytären Hautkrebs, hämatologische Anomalien, kardiovaskuläres Risiko, Lipide, Anstieg der Lebertransaminasen und venöse Thromboembolie.

Bei Patienten mit aktiver, schwerwiegender Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, darf mit der Behandlung mit Upadacitinib nicht begonnen werden. Bei folgenden Patienten sollte Upadacitinib nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden: bei Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen, bei Patienten mit Exposition gegenüber Tuberkulose, bei Patienten mit einer schweren oder opportunistischen Infektion in der Anamnese, bei Patienten, die in Gebieten mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen gelebt oder solche Gebiete bereist haben, oder bei Patienten mit Grunderkrankungen, aufgrund derer sie anfällig für Infektionen sind. Vor Therapiebeginn mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose (TB)-Screening durchzuführen. Upadacitinib darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der FI). Bei Patienten mit unbehandelter latenter TB oder bei Patienten mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion ist vor Einleitung der Behandlung mit Upadacitinib eine Anti-TB-Therapie in Erwägung zu ziehen. Die Patienten müssen auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer TB überwacht werden; dies gilt auch für Patienten mit negativem Befund auf eine latente TB-Infektion vor Therapiebeginn.

Patienten sollten während und nach Behandlung mit Upadacitinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende oder opportunistische Infektion, muss die Behandlung mit Upadacitinib unterbrochen werden. Patienten, bei denen unter Behandlung mit Upadacitinib eine neue Infektion auftritt, sind unverzüglich einer für immungeschwächte Patienten angemessenen, vollständigen diagnostischen Abklärung zu unterziehen; eine entsprechende Antibiotikatherapie ist einzuleiten, die Patienten sind engmaschig zu überwachen und die Behandlung mit Upadacitinib ist zu unterbrechen, falls der Patient nicht auf die Antibiotikatherapie anspricht. Sobald die Infektion unter Kontrolle ist, kann die Behandlung mit Upadacitinib fortgesetzt werden.

Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) wurden bei Patienten berichtet, die JAK-Inhibitoren, darunter Upadacitinib, erhielten. Upadacitinib sollte bei Patienten mit hohem Risiko für TVT/LE mit Vorsicht angewendet werden. Risikofaktoren, die beachtet werden sollten, um das TVT- und LE-Risiko eines Patienten einzuschätzen, beinhalten höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Anamnese, größere Operationen und längere Immobilisierung. Wenn klinische Symptome einer TVT/LE auftreten, sollte die Behandlung mit Upadacitinib beendet und die Patienten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der FI)

In Abschnitt 4.5 der FI sind potenzielle Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib (gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren und CYP3A4-Induktoren) sowie potenzielle Auswirkungen von Upadacitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel beschrieben.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der FI)

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der FI)

Upadacitinib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten, bei denen es zu Nebenwirkungen kommt, muss eine adäquate Behandlung eingeleitet werden.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AbbVie. A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis; study M16-046 (Heads-Up) - Final CSR; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
4. AbbVie. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis [online]. 2019 [Zugriff: 10.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002264-57.
5. AbbVie. A Study to Compare Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis [online]. 2021 [Zugriff: 10.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738397>.
6. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol 2021. <https://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3023>.
7. AbbVie. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis; study M16-045 (Measure-Up 1) - Week 16 CSR; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
8. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. Lancet 2021; 397(10290): 2151-2168. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00588-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00588-2).
9. AbbVie. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis; study M18-891 (Measure-Up 2) - Week 16 CSR; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

10. AbbVie. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis; study M16-047 (AD-Up) - Week 16 CSR; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
11. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10290): 2169-2181. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00589-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00589-4).
12. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostics features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener Suppl* 1980; 60(92): 44-47.
13. AbbVie. Rinvoq 15 mg Retardtabletten, Rinvoq 30 mg Retardtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 25.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Sanofi Genzyme. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2021 [Zugriff: 10.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0] [online]. 2020 [Zugriff: 11.08.2021]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2021-05.pdf.
16. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(5): 657-682. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.14891>.
17. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(6): 850-878. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.14888>.
18. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM et al. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol* 2015; 172(5): 1353-1357. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.13662>.
19. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(3): 839-846. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.104>.
20. European Medicines Agency. Rinvoq; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-x-0006-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

21. Heratizadeh A, Haufe E, Stölzl D et al. Baseline characteristics, disease severity and treatment history of patients with atopic dermatitis included in the German AD Registry TREATgermany. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(6): 1263-1272. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.16078>.
22. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N et al. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(6): 719-726. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.12154>.
23. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001; 10(1): 11-18. <https://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x>.
24. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(6): 1389-1398. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.011>.
25. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One* 2011; 6(4): e17520. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017520>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
28. Simpson EL, Bieber T, Eckert L et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(3): 491-498. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.10.043>.
29. Simon D, Wollenberg A, Renz H et al. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol* 2019; 178(3): 207-218. <https://dx.doi.org/10.1159/000497383>.
30. Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14(1): e1-75. <https://dx.doi.org/10.1111/ddg.12884>.
31. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
32. Reich A, Chatzigeorkidis E, Zeidler C et al. Tailoring the Cut-off Values of the Visual Analogue Scale and Numeric Rating Scale in Itch Assessment. *Acta Derm Venereol* 2017; 97(6): 759-760. <https://dx.doi.org/10.2340/00015555-2642>.

33. 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://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.045>.
34. 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://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.008>.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. Vom 17. Mai 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis). Vom 6. Mai 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). Vom 20. Februar 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf.
38. Sanofi-Aventis Deutschland. Dupilumab (Dupixent): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 20.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/333/#tab/dossier>.
39. Sanofi-Aventis Deutschland. Dupilumab (Dupixent): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/488/>.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 26.03.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-63_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-75_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Baricitinib (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 16.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-95_baricitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

43. Sanofi-Aventis Groupe. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

44. Sanofi-Aventis Groupe. Fachinformation Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Juni 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
(upadacitinib OR ABT-494) AND Atopic Dermatitis

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(upadacitinib* OR ABT-494 OR ABT494) AND ((atopic dermat*) OR eczema*)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
upadacitinib OR ABT494 OR ABT 494 OR ABT-494

Anhang B Gegenüberstellung der Ereignisraten 15 mg Upadacitinib vs. 30 mg Upadacitinib bei Erwachsenen

Tabelle 21: Gegenüberstellung der Ereignisraten 15 mg Upadacitinib vs. 30 mg Upadacitinib, Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up (Morbidität, dichotom), Erwachsene

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	15 mg Upadacitinib		30 mg Upadacitinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a
Morbidität				
Symptomatik				
Juckreiz (WP-NRS 0/1)				
Measure-Up 1	238	89 (37,4)	240	111 (46,3)
Measure-Up 2	242	65 (26,9)	246	108 (43,9)
AD-Up	259	89 (34,4)	259	110 (42,5)
<i>Juckreiz (WP-NRS – Verbesserung um ≥ 4 Punkte)</i>				
<i>Measure-Up 1</i>	<i>234</i>	<i>125 (53,4)</i>	<i>238</i>	<i>145 (60,9)</i>
<i>Measure-Up 2</i>	<i>240</i>	<i>103 (42,9)</i>	<i>246</i>	<i>150 (61,0)</i>
<i>AD-Up</i>	<i>252</i>	<i>134 (53,2)</i>	<i>258</i>	<i>168 (65,1)</i>
EASI 100 (Remission)				
Measure-Up 1	239	43 (18,0)	243	63 (25,9)
Measure-Up 2	243	35 (14,4)	247	47 (19,0)
AD-Up	261	33 (12,6)	260	58 (22,3)
<i>EASI 90</i>				
<i>Measure-Up 1</i>	<i>239</i>	<i>131 (54,9)</i>	<i>243</i>	<i>156 (64,4)</i>
<i>Measure-Up 2</i>	<i>243</i>	<i>102 (42,0)</i>	<i>247</i>	<i>142 (57,6)</i>
<i>AD-Up</i>	<i>261</i>	<i>112 (43,0)</i>	<i>260</i>	<i>161 (62,1)</i>
<i>EASI 75</i>				
<i>Measure-Up 1</i>	<i>239</i>	<i>166 (69,3)</i>	<i>243</i>	<i>192 (79,1)</i>
<i>Measure-Up 2</i>	<i>243</i>	<i>144 (59,3)</i>	<i>247</i>	<i>180 (72,7)</i>
<i>AD-Up</i>	<i>261</i>	<i>172 (65,8)</i>	<i>260</i>	<i>201 (77,3)</i>
a. Ersetzung fehlender Werte mittels NRI-C (siehe Abschnitt 2.4.1). Abweichend zur modifizierten NRI-C in der Studie Heads-Up werden Personen mit topischer Rescuetherapie als Non-Responder gewertet.				
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI-C: Non-Responder-Imputation unter Berücksichtigung von Covid-19; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale				

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

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

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
Heads-Up		
Gesamtrate UEs	271 (77,9)	230 (66,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	161 (46,3)	133 (38,7)
Konjunktivitis	5 (1,4)	35 (10,2)
Follikulitis	22 (6,3)	4 (1,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	121 (34,8)	79 (23,0)
Akne	64 (18,4)	11 (3,2)
Untersuchungen	26 (7,5)	11 (3,2)
Augenerkrankungen	26 (7,5)	49 (14,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (4,9)	4 (1,2)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
Heads-Up		
Gesamtrate SUEs^b	14 (4,0)	7 (2,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
Heads-Up		
SOC^b		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	31 (8,9)	15 (4,4)
Investigations	11 (3,2)	8 (2,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Dupilumab

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Upadacitinib N = 348	Dupilumab N = 344
Heads-Up		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	11 (3,2)	4 (1,2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0,6)	2 (0,6)
Dermatitis atopica	1 (0,3)	0 (0,0)
Eczema	1 (0,3)	0 (0,0)
Erythema multiforme	0 (0,0)	1 (0,3)
Urticaria	0 (0,0)	1 (0,3)
Investigations	3 (0,9)	0 (0,0)
Alanine aminotransferase increased	2 (0,6)	0 (0,0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,3)	0 (0,0)
Haemoglobin decreased	1 (0,3)	0 (0,0)
General disorders and administration site conditions	1 (0,3)	1 (0,3)
Fatigue	1 (0,3)	1 (0,3)
Infections and infestations	2 (0,6)	0 (0,0)
Influenza	2 (0,6)	0 (0,0)
Beta haemolytic streptococcal infection	1 (0,3)	0 (0,0)
Pneumonia	1 (0,3)	0 (0,0)
Staphylococcal infection	1 (0,3)	0 (0,0)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0,3)	0 (0,0)
Lymphopenia	1 (0,3)	0 (0,0)
Neutropenia	1 (0,3)	0 (0,0)
Immune system disorders	0 (0,0)	1 (0,3)
Type I hypersensitivity	0 (0,0)	1 (0,3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0,0)	1 (0,3)
Arthralgia	0 (0,0)	1 (0,3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,3)	0 (0,0)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (0,3)	0 (0,0)
Surgical and medical procedures	1 (0,3)	0 (0,0)
Abortion induced	1 (0,3)	0 (0,0)
a. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D Studien- und Interventionscharakteristika der Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up

Tabelle 26: Charakterisierung der ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Measure-Up 1	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene (≥ 12 Jahre bis ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ^{b, c} , für die eine systemische Therapie infrage kommt ^d	Upadacitinib 15 mg (N = 281) Upadacitinib 30 mg (N = 285) Placebo (N = 281) <u>davon Jugendliche:</u> Upadacitinib 15 mg (n = 42) Upadacitinib 30 mg (n = 42) ^e Placebo (n = 40)	Screening: 35 Tage Behandlung: 16 Wochen ^f Beobachtung: 30 Tage	151 Zentren in: Argentinien, Australien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, China, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Malaysia, Neuseeland, Rumänien, Russland, Schweiz, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten (inkl. Puerto Rico) 08/2018–laufend Datenschnitt (16 Wochen): 16.04.2016 ^g	primär: EASI 75 zu Woche 16, vIGA-AD (0 oder 1) mit einer Verbesserung von ≥ 2 Punkten zu Woche 16 gegenüber Studienbeginn sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Measure-Up 2	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene (≥ 12 Jahre bis ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ^{b, c} , für die eine systemische Therapie infrage kommt ^d	Upadacitinib 15 mg (N = 276) Upadacitinib 30 mg (N = 282) Placebo (N = 278) <u>davon Jugendliche:</u> Upadacitinib 15 mg (n = 33) Upadacitinib 30 mg (n = 35) ^e Placebo (n = 36)	Screening: 35 Tage Behandlung: 16 Wochen ^f Beobachtung: 30 Tage	154 Zentren in: Australien, Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Kanada, Korea, Kroatien, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Portugal, Singapur, Spanien, Taiwan, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten 07/2018–laufend Datenschnitt (16 Wochen): 14.05.2020 ^g	primär: EASI 75 zu Woche 16, vIGA-AD (0 oder 1) mit einer Verbesserung von ≥ 2 Punkten zu Woche 16 gegenüber Studienbeginn sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 26: Charakterisierung der ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AD-Up	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene (≥ 12 Jahre bis ≤ 75 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ^{b, c, h} , für die eine systemische Therapie infrage kommt ⁱ	Upadacitinib 15 mg + TCS (N = 300) Upadacitinib 30 mg+ TCS (N = 297) Placebo + TCS (N = 304) <u>davon Jugendliche:</u> Upadacitinib 15 mg + TCS (n = 39) Upadacitinib 30 mg + TCS (n = 37) ^e Placebo+ TCS (n = 40)	Screening: 35 Tage Behandlung: 16 Wochen ^j Beobachtung: 30 Tage	171 Zentren in: Australien, Belgien, China [inkl. Hong Kong], Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten (inkl. Puerto Rico) 08/2018–laufend Datenschnitt (16 Wochen): 13.05.2020 ^g	primär: EASI 75 zu Woche 16, vIGA-AD (0 oder 1) mit einer Verbesserung von ≥ 2 Punkten zu Woche 16 gegenüber Studienbeginn sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 26: Charakterisierung der ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. chronische AD mit Symptombeginn mindestens 3 Jahre vor Studienbeginn, die die Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka [12] erfüllt</p> <p>c. Laut Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten folgende Kriterien erfüllen: zu Screening und Studienbeginn jeweils EASI ≥ 16, vIGA-AD ≥ 3, betroffene BSA $\geq 10\%$; zu Studienbeginn WP-NRS ≥ 4 im Wochendurchschnitt (gemessen innerhalb von 7 aufeinanderfolgenden Tagen unmittelbar vor Studienbeginn; von den 7 Tagen sind Ergebnisse zu mindestens 4 Tagen erforderlich)</p> <p>d. Laut Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten eines der folgenden Kriterien erfüllen: dokumentierte Vorgeschichte (innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn) eines inadäquaten Ansprechens auf TCS oder TCI oder dokumentierte systemische Therapie für AD innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn oder topische Behandlung anderweitig medizinisch nicht ratsam (z. B. wegen erheblicher Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken).</p> <p>e. Für Jugendliche (12 bis 17 Jahre) sind nur 15 mg Upadacitinib zugelassen. Der Arm wird in der folgenden Tabelle 27 nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Die Angabe bezieht sich auf die doppelblinde 3-armige Behandlungsphase mit 15 mg oder 30 mg Upadacitinib oder Placebo. Im Anschluss gingen die Patientinnen und Patienten in eine einfach verblindete Verlängerungsphase mit 15 mg oder 30 mg Upadacitinib bis Woche 260 über. Die Patientinnen und Patienten der Upadacitinib-Arme wurden mit der jeweils schon zugeteilten Therapie weiterbehandelt, die des ursprünglichen Placeboarms wurden auf die beiden Upadacitinib-Arme rerandomisiert.</p> <p>g. bezogen auf die doppelblinde 3-armige Behandlungsphase</p> <p>h. nicht mehr als 30 % der Körperoberfläche von AD betroffen, die nicht mit mittelstarken oder stark wirksamen TCS behandelt werden können</p> <p>i. Laut Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten eines der folgenden Kriterien erfüllen: dokumentierte Vorgeschichte (innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn) eines inadäquaten Ansprechens auf TCS oder TCI oder dokumentierte systemische Therapie für AD innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn</p> <p>j. Die Angabe bezieht sich auf die doppelblinde 3-armige Behandlungsphase mit 15 mg oder 30 mg Upadacitinib oder Placebo, jeweils in Kombination mit TCS. Im Anschluss gingen die Patientinnen und Patienten in eine einfach verblindete Verlängerungsphase mit 15 mg oder 30 mg Upadacitinib bis Woche 260 über.</p> <p>AD: atopische Dermatitis; BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; vIGA-AD: Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale</p>						

Tabelle 27: Charakterisierung der Intervention in den ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Measure-Up 1	Upadacitinib 15 mg/Tag, oral	Placebo, oral
	<p>Hintergrundtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Emollienzien^a 2-mal täglich mindestens 7 Tage vor Studienbeginn und während der gesamten Behandlungsdauer <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ JAK-Inhibitoren ▪ Dupilumab ▪ systemische Therapie (z. B. mit Glukokortikoiden oder Ciclosporin) und Fototherapie innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Biologika innerhalb von 12 Wochen oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn ▪ topische Therapie (z. B. TCS, TCI oder PDE-4 Inhibitoren) innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Woche 4 topische Therapien (TCS, TCI)^b oder orale Glukokortikoide^c, wenn medizinisch angezeigt („Rescuetherapie“) ▪ topische Therapie mit Antiinfektiva, Antihistaminika und Bleichbäder sind während der ersten 16 Behandlungswochen erlaubt, wenn sie aus anderen Gründen als zur Behandlung der AD, oder für die AD-Behandlung, wenn sie schon 6 Monate vor Screening verwendet wurden <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ JAK-Inhibitoren ▪ Biologika (z. B. Abatacept, Ixekizumab) ▪ systemische Therapien (Glukokortikoide^d, Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin, PDE4-Inhibitoren, Mycophenolat-Mofetil)^e ▪ verschreibungspflichtige Emollienzien, Emollienzien mit Additiva^a oder Fototherapie zur Behandlung der AD ▪ starke CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren ▪ Lebendimpfstoffe 	
Measure-Up 2	Upadacitinib 15 mg/Tag, oral	Placebo, oral
	<p>Vorbehandlung / Begleitbehandlung siehe Measure-Up 1</p>	

Tabelle 27: Charakterisierung der Intervention in den ergänzend dargestellten Studien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up – RCT, direkter Vergleich: Upadacitinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
AD-Up	<p>Upadacitinib 15 mg/Tag, oral</p> <p>Hintergrundtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Emollienzien^a 2-mal täglich mindestens 7 Tage vor Studienbeginn und während der gesamten Behandlungsdauer ▪ Ab Tag 1: <ul style="list-style-type: none"> ▫ mittelstark wirksame TCS (schwach wirksame TCS und / oder TCI an Stellen mit dünner Haut (z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereich) oder an Stellen, bei denen eine Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS als unsicher betrachtet wird) 1-mal täglich an Stellen mit aktiven Läsionen bis zur Kontrolle der aktiven Läsionen, spätestens aber bis einschließlich Woche 3 ▫ bei kontrollierten Läsionen (läsionsfreies oder beinahe läsionsfreies Hautbild) oder nach 3 Wochen kontinuierlicher Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS Wechsel zu schwach wirksamen TCS 1-mal täglich für 7 Tage, dann Absetzen der TCS, bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Therapieeskalation mit TCS / TCI ▫ bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen unter Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS 1-mal tägliche Behandlung mit stärker wirksamen TCS, systemischen Glukokortikoiden, systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva oder Fototherapie möglich (Rescuetherapie) <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung siehe Measure-Up 1</p> <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Therapie mit Antiinfektiva, Antihistaminika und Bleichbäder sind während der ersten 16 Behandlungswochen erlaubt, wenn sie aus anderen Gründen als zur Behandlung der AD, oder für die AD-Behandlung, wenn sie schon 6 Monate vor Screening verwendet wurden <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ JAK-Inhibitoren ▪ Biologika (z. B. Abatacept, Ixekizumab) ▪ systemische Therapien (Glukokortikoide^{c, d}, Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin, PDE4-Inhibitoren, Mycophenolat-Mofetil)^e ▪ verschreibungspflichtige Emollienzien, Emollienzien mit Additiva^a oder Fototherapie zur Behandlung der AD ▪ starke CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren ▪ Lebendimpfstoffe 	Placebo, oral
<p>a. Emollienzien mit Additiva (z. B. Ceramid, Harnstoff) waren bis Woche 16 (Measure-Up 1 und 2) bzw. Woche 52 (AD-up) nur erlaubt, wenn die Behandlung vor Screening initiiert wurde, oder als Rescuetherapie</p> <p>b. Falls eine topische Therapie innerhalb von 7 Tagen nicht anschluss, waren nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers systemische Therapien einzusetzen.</p> <p>c. Orale Glukokortikoide (≤ 1 mg/kg Prednison oder Prednisolon) waren für eine Dauer ≤ 2 Wochen als „Rescuetherapie“ erlaubt, eine längere Behandlung führte zum permanenten Abbruch der Studienmedikation.</p> <p>d. mit Ausnahme von inhalativen und nasalen Glukokortikoiden, Glukokortikoiden zur Anwendung am Auge sowie orale Glukokortikoide als Rescuetherapie</p> <p>e. Die Initiierung dieser Therapien war nach fehlendem Ansprechen auf topische Therapien als weitere „Rescuetherapie“ nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers möglich, führten jedoch zum permanenten Abbruch der Studienmedikation.</p> <p>AD: atopische Dermatitis; CYP3A: Cytochrom P450 3A; JAK: Januskinase; PDE-4: Phosphodiesterase-Typ 4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>		

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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