

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

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

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

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

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

#### Studienpool und Studiendesign

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

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

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

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

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

### **Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit**

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

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

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

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

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

### ***Morbidität***

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

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

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

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *DLQI 0–1*

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

### ***Nebenwirkungen***

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

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

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

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

*Konjunktivitis (bevorzugter Begriff [PT], UEs)*

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Abrocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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