

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Baricitinib neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis

Berlin, den 9. März 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Baricitinib (neues Anwendungsgebiet atopische Dermatitis) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1046,

Auftrag: A20-95, Version 1.0, Stand: 11.02.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4144/2020-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Baricitinib_D-599.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-11-15-D-599:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/608/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	5
Einleitung	5
Arzneimittel	6
TEIL 2: Spezifische Aspekte	6
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie	6
Bewertung der AkdÄ	7
Fragestellung A	7
Fragestellung B	7
Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte	7
Fragestellung A	7
Fragestellung B	7
Bewertung der AkdÄ	8
Einschlusskriterien der Studie	8
Studie JAIN	8
Studie CAFE	8
Studiendesign	8
Studie JAIN	8
Studie CAFE	8
Studiendauer	8
Studie JAIN	8
Studie CAFE	9
Dosierung	9
Studie JAIN	9
Studie CAFE	9
Messinstrumente	9
Studie JAIN	9
Studie CAFE	10
Bewertung der AkdÄ	10
Studienpopulation	10
Studie JAIN	10
Studie CAFE	10
Bewertung der AkdÄ	11
Endpunkte Nutzen	11

Mortalität	11
Morbidität	12
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	13
Weitere relevante, validierte Endpunkte	13
Bewertung der AkdÄ	13
Endpunkte Schaden	13
Unerwünschte Ereignisse (UE)	13
Schwerwiegende UE (SUE)	14
Spezifische UE	14
Therapieabbruch aufgrund von UE	14
Todesfälle	15
Bewertung der AkdÄ	15
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	15
Zusammenfassende Bewertung	16
Fragestellung A	16
Fragestellung B	16
Fazit	16
Fragestellung A	16
Fragestellung B	17
Literaturverzeichnis	17

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die atopische Dermatitis, auch atopisches Ekzem und Neurodermitis genannt, ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen.

Es handelt sich um eine nicht heilbare, chronisch rezidivierende, eosinophile Inflammation der Haut mit typischem altersabhängigen Ausbreitungsmuster und Morphologie, die meistens mit starkem Juckreiz einhergeht (1). Bei Kindern ist sie die häufigste chronische Erkrankung. Sie tritt überwiegend innerhalb der ersten zwei Lebensjahre auf, kann sich aber in jedem Alter manifestieren.

Die Lebenszeitprävalenz von Neurodermitis bei Erwachsenen beträgt 3,5 % (2), die Einjahres-Prävalenz 2–3 % (3). Etwa 2–4 % der Erwachsenen nehmen Gesundheitsleistungen aufgrund der Neurodermitis in Anspruch (3).

Zur Klassifikation werden Instrumente wie SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis-Score), EASI (Eczema Area and Severity Index), Peak Pruritus NRS (Numerical Rating Scale) und IGA (Investigator's Global Assessment) verwendet.

Die Therapie der atopischen Dermatitis hängt vom jeweiligen Schweregrad ab und kann z. B. nach dem Stufenschema der European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD)/European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) Eczema Task Force erfolgen (4).

Auf einer Basisstufe mit Patientenschulung, Meidung von Allergenen und auslösenden Noxen und Pflege mittels Emollienzen baut bei leichtem Ekzem (Stufe 1, SCORAD < 25) eine reaktive Therapie mit topischen Glukokortikoiden (TCS) oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) sowie Antiseptika auf.

Bei mittlerem Schweregrad (Stufe 2, SCORAD 25–50) wird zusätzlich eine proaktive Therapie (z. B. zweimal wöchentlich) mit topischem Tacrolimus oder TCS der Klasse II oder III empfohlen (aus der AWMF-S2k-Leitlinie: „Im Anschluss an die Akuttherapie kann eine proaktive mehrmonatige (in der Regel zunächst dreimonatige) intermittierende Nachbehandlung ein- bis zweimal pro Woche an zuvor erkrankten Arealen empfohlen werden.“ (3)), außerdem Okklusionsverbände, Phototherapie, psychosomatische Therapie, Klimatherapie.

Bei schweren Ausprägungen (Stufe 3, SCORAD > 50) wird zusätzlich die Hospitalisierung mit systemischer Immunsuppression empfohlen, z. B. orale Glukokortikoide (CS), Ciclosporin A sowie die in dieser Indikation nicht zugelassenen Wirkstoffe Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Alitretinoin (3;4). Neben dem monoklonalen Antikörper Dupilumab steht mit dem Januskinase(JAK)-Inhibitor Baricitinib eine weitere neue Therapieoption für Patienten dieser Ausprägungsstufe zur Verfügung.

Arzneimittel

Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von JAK1 und JAK2. JAKs sind Enzyme, die intrazelluläre Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind. Innerhalb des intrazellulären Signalweges phosphorylieren und aktivieren JAKs Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STATs), die wiederum die Genexpression innerhalb der Zelle aktivieren. Baricitinib moduliert diese Signalwege, indem es die enzymatische Aktivität von JAK1 und JAK2 teilweise hemmt und damit die Phosphorylierung und Aktivierung von STATs reduziert.

In einem mit proinflammatorischen Cytokinen (d. h. IL-4, IL-13, IL-31) behandelten humanen In-vitro-Hautmodell reduzierte Baricitinib die Expression von pSTAT3 in epidermalen Keratinozyten und erhöhte die Expression von Filaggrin, einem Protein, das in der Hautbarrierefunktion und in der Pathogenese von atopischer Dermatitis eine Rolle spielt (5).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, Tab. 2]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.	
A	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none">• topische Glukokortikoide der Klassen 2–4• Tacrolimus (topisch)• UV-Therapie (UVA^b/NB-UVB/ Balneofototherapie)• systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)• Ciclosporin
B	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen. NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UVA: Ultraviolett A-Licht</p>		

Bewertung der AkdÄ

Die vom G-BA festgelegte ZVT für die Fragestellungen A und B entspricht dem aktuellen Standard und der Leitlinie der europäischen Fachgesellschaften (6;7).

Fragestellung A

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) behandelt diese Frage nicht, da er sie für Baricitinib als nicht relevant erachtet: „...da es sich bei Baricitinib um ein Arzneimittel handelt, dessen therapeutisches Konzept auf der dauerhaft/kontinuierlich systemischen Anwendung gemäß Zulassung beruht.“

Aus der Zulassung geht das nicht eindeutig hervor. Der Entscheidung des pU kann aber gefolgt werden.

Fragestellung B

Der pU wählt – wie vom G-BA gefordert – Dupilumab als ZVT. Die AkdÄ stimmt der Wahl des pU zu.

Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte

Fragestellung A

Wie oben ausgeführt sieht der pU die Fragestellung A als nicht relevant an. Zur Erfüllung der „formalen Vollständigkeit“ führt der pU dennoch eine Informationsbeschaffung zu Fragestellung A durch. Er schließt keine Studie für einen direkten Vergleich in Fragestellung A ein. [IQWiG Dossierbewertung, S. 7, S. 9–10]

Unter den vom pU ausgeschlossenen Studien befindet sich u. a. auch die Studie JAIN (8), in der Baricitinib gegenüber Placebo + TCS verglichen wird. Der pU begründet den Studienausschluss damit, dass sowohl die Studienpopulation als auch die Studienintervention nicht der Fragestellung A entsprechen. Die eingeschlossenen Patienten seien aufgrund ihrer Vortherapien, der hohen Symptomlast, einer sehr langen Erkrankungsdauer von etwa 25 Jahren und der chronischen Natur der Erkrankung der Teilpopulation B zuzuordnen.

Die Argumentation des pU zum Ausschluss der Studie JAIN für Fragestellung A ist für das IQWiG nachvollziehbar. Das IQWiG ordnet die Studie JAIN in der vorliegenden Bewertung der Fragestellung B zu.

Fragestellung B

Der pU identifiziert für die Fragestellung keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten Vergleich.

Er führt daher einen indirekten Vergleich von Baricitinib und Dupilumab anhand der beiden RCTs JAIN (Baricitinib vs. Placebo, zusätzlich zu TCS) und CAFE (9) (Dupilumab vs. Placebo zusätzlich zu TCS) durch. Placebo fungiert als Brückenkomparator.

Der pU zieht den indirekten Vergleich nicht für die Nutzenbewertung heran, da die Studie CAFE lediglich über 16 Wochen läuft und die Vorgabe des G-BA einer Mindeststudien-dauer von sechs Monaten nicht erfüllt.

Das IQWiG geht wegen der zu kurzen Studiendauer von CAFE nicht weiter auf den indirekten Vergleich ein und stellt ihn und seine Daten auch in einem Anhang nicht näher dar.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu.

Zur Einschätzung der Daten für Baricitinib wird im Folgenden ein Überblick zum indirekten Vergleich dargestellt.

Einschlusskriterien der Studie

Studie JAIN

- Erwachsene mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis
- EASI ≥ 16 , einem IGA ≥ 3 sowie einem BSA ≥ 10 %
- Ciclosporin-Therapie unzureichend, nicht verträglich oder kontraindiziert

Studie CAFE

- Erwachsene mit schwerer atopischer Dermatitis
- Ciclosporintherapie nicht ausreichend, nicht verträglich oder kontraindiziert
- IGA ≥ 3 ; EASI ≥ 20 ; BSA ≥ 10 %

Studiendesign

Studie JAIN

- multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, Randomisierung 1:1:2:1, double-dummy

Studie CAFE

- multinational, multizentrisch, randomisiert 1:1:1, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, double-dummy

Studiendauer

Studie JAIN

- Screening und Baseline 6 Wochen

- Behandlung 52 Wochen
- Langzeitverlängerung weitere 52 Wochen
- Überbrückungsverlängerungsphase bis zu 96 Wochen
- Studienabbruch vor Woche 16: 7 (7,6 %) vs. 21 (22,6 %)
- Studienabbruch zu Woche 24: 14/92 (15,2 %) vs. 32/93 (34,4 %)

Für die Nutzenbewertung werden vom pU Ergebnisse einer Interimsanalyse nach 24 Wochen (28.11.2019) – und für den Vergleich mit der Studie CAFE nach 16 Wochen – dargestellt.

Studie CAFE

- Screening und Baseline 2 Wochen
- Standardisierung 2 Wochen
- Behandlung 16 Wochen
- Follow-up 12 Wochen
- Studienabbruch (Woche 16): 1 (0,9 %) vs. 1 (0,9 %)

Dosierung

Studie JAIN

- Placebo + TCS (n = 92) (Baricitinib 1 mg + TCS, Baricitinib 2 mg + TCS) sowie relevanter Arm mit Baricitinib 4 mg + TCS (n = 93)
- Basistherapie: schwache/mittelstarke TCS plus topisches Tacrolimus
- Rescue-Therapie: starke/sehr starke TCS plus systemische Immunsuppressiva, ggf. UV-Therapie

Studie CAFE

- Placebo + TCS (n = 108)
- Dupilumab 300 mg QW + TCS (n = 110)
- Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (n = 107)
- Basistherapie: mittelstark wirksame TCS QD auf Bereiche mit aktiven Läsionen (auf Bereiche mit dünner Haut oder wo Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS unsicher: schwach wirksame TCS QD), Q4W wirkungsbasierte Dosierungsanpassung (tapering algorithm)
- Rescue-Therapie (nach Ermessen des Prüfarztes): stark wirksame TCS, TCNI, systemische Kortikosteroide, systemische nichtsteroidale immunsuppressive Arzneimittel

Messinstrumente

Studie JAIN

- Verbesserung POEM Score ($\geq 4,0$), EASI 75-Ansprechen, SCORAD 75-Ansprechen.
- Reduktion Itch NRS Score ($\geq 4,0$) und Skin Pain NRS Score ($\geq 4,0$) und HADS Subscores für Angst bzw. Depression von jeweils $< 8,0$.
- Gesundheitszustand mit EQ-5D VAS Score, Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit SF-36 Mental Component Summary, Erreichen eines DLQI (0; 1) für krankheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Abbruch wegen UE, spezifische UE

Studie CAFE

- primärer Endpunkt: EASI 75-Ansprechen in Woche 16
- sekundäre patientenrelevante Endpunkte erhoben mittels: Peak Pruritus NRS, SCORAD, POEM, DLQI, UE, SUE, Abbruch wegen UE, spezifische UE

Bewertung der AkdÄ

In der Studie JAIN wurden die Endpunkte POEM Scores ($\geq 4,0$), Itch NRS Scores ($\geq 4,0$), Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$), DLQI (0; 1) und HADS Subscores für Angst bzw. Depression jeweils $< 8,0$ in spezifischen Subpopulationen ausgewertet (nur bei Patienten, bei denen das Merkmal zu Baseline erhoben wurde). Auch für EASI 75-Ansprechen und SCORAD 75-Ansprechen liegen nicht für alle Patienten Daten vor, teils nur zu etwa 50 %. Daraus ergibt sich für die Studie JAIN ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Studienpopulation

Studie JAIN

Relevante Teilpopulation:

- Baricitinib 4 mg + TCS-Arm (n = 92)
- Placebo + TCS-Arm (n = 93)
- Baselines ausgeglichen bez. Charakteristika, Komorbiditäten, Krankheitsschwere und -dauer, Vortherapien, z. B.:
 - Alter 38,7 Jahre, 62 % Männer, 69,6 %/69,9 % in Europa, Alter bei Diagnose 11,43 Jahre /11,46 Jahre,
- Krankheitsschwere:
 - EASI Score, Mittelwert (MW): 32,69/30,94
 - SCORAD Score, MW: 68,21/69,05
 - von atopischer Dermatitis betroffene BSA (Body Surface Area), MW: 53,87 % / 48,44 %
 - jegliche Rescue-Therapie: 26 (28,3) vs. 21 (22,6)

Studie CAFE

Relevante Teilpopulation:

- Placebo + TCS (n = 108)
- Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (n = 107)
- Baselines ausgeglichen bez. Charakteristika, Komorbiditäten, Krankheitsschwere und -dauer, Vortherapien, z. B.:
 - Alter: 37,5 vs. 38,9 Jahre, Männer: 60,7 % vs. 63,0 %, Zeit seit der Diagnose atopische Dermatitis: 29,6 vs. 29,2 Jahre
- Krankheitsschwere:
 - EASI-Score, MW: 33,3 vs. 32,9
 - SCORAD-Score, MW: 68,6 vs. 67,0
 - von atopischer Dermatitis betroffene BSA, MW: 56,1 % vs. 55,0 %
 - jegliche Rescue-Therapie: 4 (3,7) vs. 19 (17,6)

Bewertung der AkdÄ

Die Studienpopulationen erscheinen vergleichbar.

Relevante Unterschiede zwischen der Studie JAIN und der Studie CAFE sind:

- Studiendauer
- in der Studie JAIN über 2 Wochen vor Beginn TCS abgesetzt, in der Studie CAFE über 2 Wochen TCS standardisiert
- in der Studie JAIN stand als Rescue-Therapie die Option UV-Therapie zur Verfügung, in der Studie CAFE nicht
- in der Studie JAIN konnte im Rahmen der Rescue-Therapie Dupilumab eingesetzt werden
- in der Studie JAIN Zensurierung von Patienten, die Prüfmedikation dauerhaft absetzen, in der Studie CAFE nicht
- Imputation fehlender Werte für Endpunkte
- in der Studie JAIN in beiden Armen deutlich mehr Studienabbrüche vor Woche 16 (siehe Studiendauer)

[IQWiG Dossierbewertung, S. 7, S. 10–11]

Endpunkte Nutzen

Aus beiden Studien werden im Folgenden die Ergebnisse zu Woche 16 (zur Vergleichbarkeit der Studien) dargestellt.

Zusätzlich werden – zur allgemeinen Einschätzung – weitere Ergebnisse aus der Studie JAIN für Woche 24 und für Woche 16 aus der Studie CAFE zu Endpunkten, die in JAIN nicht berichtet sind, angeführt. Die Ergebnisdarstellung erfolgt jeweils Verum vs. Kontrolle.

Mortalität

Studie JAIN

- 0/92 (0,0 %) vs. 0/93 (0,0 %)

Studie CAFE

- 0/107 (0,0 %) vs. 0/108 (0,0 %)

Morbidität

Studie JAIN

- EASI 75-Ansprechen Woche 16: 32/92 (34,8 %) vs. 18/93 (19,4 %); relatives Risiko (RR) 1,80 (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,09–2,96); $p = 0,022$
- POEM Scores, Verbesserung ($\geq 4,0$) Woche 16: 63/92 (68,5 %) vs. 36/93 (38,7 %); RR 1,77 (95 % CI 1,32–2,37); $p < 0,001$
- Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) Woche 16: 36/76 (47,4 %) vs. 12/85 (14,1 %); RR 3,36 (95 % CI 1,89–5,97); $p < 0,001$

Weitere:

- SCORAD 75-Ansprechen Woche 24: 10/92 (10,87 %) vs. 4/93 (4,30 %); RR 2,48 (95 % CI 0,81–7,58); $p = 0,1122$
- EASI 90-Ansprechen Woche 24: 11/92 (11,96 %) vs. 7/93 (7,53 %); RR 1,47 (95 % CI 0,60–3,60); $p = 0,4038$
- Reduktion Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) Woche 24: 25/76 (32,89 %) vs. 9/85 (10,59 %); RR 2,85 (95 % CI 1,43–5,68); $p = 0,0029$
- Zeit bis Reduktion Itch NRS Scores ($\geq 4,0$): 9 vs. 104 Tage $p < 0,0001$
- Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) Woche 24: 23/70 (32,86 %) vs. 11/78 (14,10 %); RR 2,17 (95 % CI 1,15–4,08); $p = 0,0166$
- Zeit bis Reduktion Skin Pain Scores ($\geq 4,0$): 6 vs. 32 Tage, $p = 0,0003$
- Veränderung des EQ-5D VAS Scores Woche 24: Differenz 9,57 (95 % CI 3,37–15,78); $p = 0,003$; Hedges' s g 0,516 (95 % CI 0,169–0,863)

Studie CAFE

- EASI 75-Ansprechen Woche 16: 69/107 (64,5 %) vs. 35/108 (32,4 %); RR 1,99 (95 % CI 1,46–2,70); $p < 0,0001$
- POEM Scores, Verbesserung ($\geq 4,0$) Woche 16: 92/107 (86,0 %) vs. 54/108 (50,0 %); RR 1,72 (95 % CI 1,40–2,11); $p < 0,001$
- Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) Woche 16: 46/94 (48,9 %) vs. 17/91 (18,7 %); RR 2,62 (95 % CI 1,63–4,22) $p < 0,001$

Weitere:

- BSA zu Woche 16 gegenüber Baseline (%), MW: $-39,2$ % vs. $-19,6$ %; $p < 0,001$
- SCORAD 50-Ansprechen Woche 16: 71 (66,4 %) vs. 28 (25,9 %); $p < 0,001$
- EQ-5D 4 item „no problem“ Woche 16: 75 (70,1 %) vs. 40 (37,0 %)

Adjustierte indirekte Vergleiche des pU, Baricitinib vs. Dupilumab:

- EASI 75 Woche 16: RR 0,90 (95 % CI 0,50–1,62); p = 0,734
- POEM Scores, Verbesserung ($\geq 4,0$) Woche 16: RR 1,03 (0,72–1,47); p = 0,876
- Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) Woche 16: RR 1,28 (95 % CI 0,61–2,7); p = 0,516

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie JAIN

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Woche 16: keine Daten

Weitere:

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) $\geq 4,6$ besser Woche 24: 30/92 (32,61 %) vs. 22/93 (23,66 %) RR 1,38 (95 % CI 0,90–2,13); p = 0,1399
- Zeit bis Verbesserung SF-36 MCS ($\geq 4,6$): 57 vs. 85 Tage; p = 0,0307
- Erreichen eines DLQI 0 oder 1 Woche 24: 23/91 (25,27 %) 11/92 (11,96 %); RR 1,85 (95 % CI 1,01–3,41); p = 0,0474
- Zeit bis Erreichen eines DLQI (0; 1): p = 0,0033

Studie CAFE

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Woche 16: keine Daten

Weitere:

- Änderung von DLQI in Woche 16 zu Baseline, MW: –9,5 vs. –4,5; p < 0,001

Weitere relevante, validierte Endpunkte

Studie JAIN

Für viele der mit Scores erhobenen Endpunkte liegen v. a. in Woche 24 und Woche 16 nur inkomplette Daten vor (teils nur bei ca. 50 % der Studienteilnehmer); Ausnahmen nur SCORAD 75 und POEM.

Bewertung der AkdÄ

Anhand der vorgelegten Daten ist für die AkdÄ kein geringerer/höherer Nutzen von Baricitinib gegenüber der ZVT Dupilumab zu erkennen.

Endpunkte Schaden

Die Ergebnisdarstellung erfolgt jeweils Verum vs. Kontrolle.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie JAIN

- Woche 16: 69/92 (75,0 %) vs. 50/93 (53,8 %)

- Woche 24: 75/92 (81,52 %) vs. 51/93 (54,84 %); RR 1,49 (95 % CI 1,21–1,83);
p = 0,0002
- schwere UE: 5/92 (5,43 %) vs. 5/93 (5,38 %); RR 1,01 (95 % CI 0,30–3,38);
p = 0,9860

Studie CAFE

- Woche 16: 77 (72,0 %) vs. 75 (69,4 %)

Adjustierte indirekte Vergleiche des pU, Baricitinib vs. Dupilumab: keine Daten vorgelegt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Studie JAIN

- Woche 16: 6/92 (6,5 %) vs. 2/93 (2,2 %)
- Woche 24: 6/92 (6,52 %) vs. 2/93 (2,15 %); RR 3,03 (95 % CI 0,63–14,64);
p = 0,1672

Studie CAFE

- Woche 16: 2 (1,9 %) vs. 2 (1,9 %)

Adjustierte indirekte Vergleiche des pU, Baricitinib vs. Dupilumab: keine Daten vorgelegt.

Spezifische UE

Auswahl von spezifischen UE, Studie JAIN Woche 24, Studie CAFE Woche 16:

Studie JAIN

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen: 60,87 % vs. 36,56 %; p = 0,0015
- Nasopharyngitis: 29,35 % vs. 13,98 %; p = 0,0147
- Grippe: 10,87 % vs. 2,15 %; p = 0,0331
- anaphylaktische Reaktion: 15,22 % vs. 6,45 %; p = 0,0651

Studie CAFE

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen: 49 (45,8 %) vs. 44 (40,7 %)
- Nasopharyngitis: 22 (20,6 %) vs. 18 (16,7 %)
- Konjunktivitis: 12 (11,2 %) vs. 3 (2,8 %)
- allergische Konjunktivitis: 16 (15,0 %) vs. 7 (6,5 %)

Adjustierte indirekte Vergleiche des pU, Baricitinib vs. Dupilumab: keine Daten vorgelegt.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Studie JAIN

- Woche 16: 1/92 (1,1 %) vs. 1/93 (1,1 %)

- Woche 24: 2/92 (2,17 %) vs. 1/93 (1,08 %); RR 2,02 (95 % CI 0,19–21,91); p = 0,5626

Studie CAFE

- Woche 16: 1 (0,9 %) vs. 0

Adjustierte indirekte Vergleiche des pU, Baricitinib vs. Dupilumab: keine Daten vorgelegt.

Todesfälle

Studie JAIN

- keine

Studie CAFE

- keine

Bewertung der AkdÄ

Anhand der vorgelegten Daten ist für die AkdÄ kein geringerer/höherer Schaden von Baricitinib gegenüber der ZVT Dupilumab zu erkennen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die AkdÄ sieht für beide Fragestellungen übereinstimmend mit dem IQWiG für Baricitinib keinen Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen ZVT. [IQWiG Dossierbewertung, S. 12, Tab. 5]

Tabelle 2: Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	IQWiG
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.			Zusatznutzen nicht belegt
A	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • topische Glukokortikoide der Klassen 2–4 • Tacrolimus (topisch) • UV-Therapie (UVA^b/NB-UVB/ Balneofototherapie) • systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) • Ciclosporin 	Zusatznutzen nicht belegt

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	IQWiG
B	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen.
NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UVA: Ultraviolett A-Licht

Zusammenfassende Bewertung

Fragestellung A

Der pU hat keine Daten vorgelegt: kein Zusatznutzen.

Fragestellung B

Der Bewertung des IQWiG ist zuzustimmen: kein Zusatznutzen.

Dies entspricht auch der Aussage des pU, der als Grund übereinstimmend mit dem IQWiG anführt, dass die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Studie CAFE im Vergleich zur geforderten Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen mit einer Dauer von 16 Wochen zu kurz ist.

Das IQWiG betrachtet die Studien JAIN und CAFE aus dem genannten Grund nicht weiter im Detail. Auch bei vergleichender Betrachtung dieser Studien durch die AkdÄ ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der ZVT Dupilumab.

Anzumerken ist zudem, dass die Sicherheit von Baricitinib nicht abschließend bewertet werden kann. Unter der Behandlung mit Baricitinib traten ca. 33 % mehr behandlungsbedürftige Infektionen auf als unter Placebo. Zudem wird von invasiven Pilzinfektionen und Lymphomen berichtet (10;11).

Weiterhin ist nach der „Drug Safety Communication der FDA vom 4. Februar 2021“ zu Tofacitinib (12), in der von einem erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse und Tumore berichtet wird, ein Klasseneffekt für JAK-Inhibitoren nicht auszuschließen.

Fazit

Fragestellung A

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt und für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist, legt der pU keine Daten vor. Für die AkdÄ ist daher in Übereinstimmung mit dem IQWiG ein **Zusatznutzen** von Baricitinib gegenüber der ZVT **nicht belegt**.

Fragestellung B

Da für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt und für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der ZVT vorliegen, ist für die AkdÄ ein **Zusatznutzen** von Baricitinib in dieser Fragestellung **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis. Lancet 2016; 387: 1109-1122.
2. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H: [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56: 698-706.
3. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al.: S2k Leitlinie: Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis): https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-027I_S2k_Neurodermitis_2020-06-abge-laufen.pdf (letzter Zugriff: 25. Februar 2021). AWMF-Registernummer: 013-027, März 2015.
4. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M et al.: ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30: 729-747.
5. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Olumiant 2 mg/4 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2020.
6. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al.: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 850-878.
7. 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: 657-682.
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03428100> (A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable (BREEZE-AD4)). Letzter Zugriff: 1. März 2021.
9. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH et al.: Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). Br J Dermatol 2018; 178: 1083-1101.
10. Food and drug administration (FDA): prescribing information: Olumiant® (Baricitinib) Tablets, for oral use. Stand: Mai 2018.
11. Reich K, Kabashima K, Peris K et al.: Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2020; 156: 1333-1343.
12. Food and drug administration (FDA): Initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib). Stand: 4. Februar 2021.