

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Upadacitinib

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
В.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
2.2	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	39

	4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	
	5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	41
	5.1	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	41
	5.2	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	56
	5.3	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	59
	5.4	Stellungnahme der LEO Pharma GmbH	66
	5.5	Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH	73
	5.6	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	80
	5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	88
	5.8	Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)	94
D.		Anlagen	112
	1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	112
	2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	124

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

- 1. zugelassene Anwendungsgebiete,
- 2. medizinischer Nutzen,
- 3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
- 4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
- 5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
- 6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Upadacitinib (Rinvoq) wurde am 1. Februar 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 20. August 2021 hat Rinvoq die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABI. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31. August 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Upadacitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Upadacitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.02.2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

<u>Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer</u> <u>Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen</u>

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
- 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
 - topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
 - Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem) und Tacrolimus (moderates bis schweres atopisches Ekzem
 - systemische Glukokortikoide (schweres Ekzem)
 - Ciclosporin (schwere atopische Dermatitis)
 - Antihistaminika
 - Dupilumab
 - Baricitinib
 - Tralokinumab
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung UV-Therapien (UVA/NB-UVB/Balneophototherapie) in Frage, jedoch nicht die UVA1, da sie keine erstattungsfähige Therapie darstellt.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
 - Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 4. September 2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 4. September 2003)
 - Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab vom 17. Mai 2018, 20. Februar 2020 und 1. Juli 2021
 - Beschluss über Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): "Balneophototherapie bei atopischem Ekzem" vom 20. März 2020
 - Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Baricitinib vom 6. Mai 2021
 - Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tralokinumab vom 6. Januar 2022
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Upadacitinib als kontinuierliche Therapie angewendet wird und folglich nur bei Erwachsenen und Jugendlichen infrage kommt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.

Für die vorliegende Patientenpopulation der Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommt, steht als weitere Therapieoption der Wirkstoff Dupilumab zur Verfügung. Basierend auf dem Beschluss über die Nutzenbewertung vom 17. Mai 2018 konnte Dupilumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zeigen. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurde darüber hinaus ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Dupilumab für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren festgestellt. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt Dupilumab eine adäquate Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommt, dar. Somit liegt Evidenz zum Vorteil für einen Wirkstoff vor, der sich inzwischen auch in der praktischen Anwendung bewährt hat.

Für die Wirkstoffe Baricitinib und Tralokinumab wurde bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, durch den G-BA jeweils kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Darüber hinaus handelt es sich bei beiden Wirkstoffen um vergleichsweise neue Therapieoptionen, deren Stellenwert noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher werden Baricitinib und Tralokinumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

Auch bei einer dauerhaften bzw. kontinuierlichen systemischen Therapie können topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4 und der Calcineurin-Hemmer (TCI) Tacrolimus zusätzlich als topische Therapieoptionen für einzelne Läsionen oder in einem begrenzten Zeitraum angezeigt sein.

Bei Patientinnen und Patienten, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, stellt Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die randomisierte kontrollierte Studie Heads-Up vor, in der Upadacitinib mit Dupilumab verglichen wird.

Die Studienpopulation umfasst Erwachsene im Alter von 18-75 Jahren mit einer seit mindestens drei Jahren bestehenden mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis. Die Patientinnen und Patienten mussten einen *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD) \geq 3, einen *Eczema Area and Severity Index* (EASI) \geq 16 Punkte und eine betroffene Körperoberfläche von \geq 10 % aufweisen sowie innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung unzureichend auf eine topische (TCS/TCI) oder systemische Therapie angesprochen haben. Jugendliche ab 12 Jahren waren in die Heads-Up-Studie nicht eingeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Alter und Schweregrad der Erkrankung auf den Interventionsarm (n = 348) bzw. den Vergleichsarm (n = 344) randomisiert. Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten täglich 30 mg Upadacitinib. Dies ist eine im Anwendungsgebiet zugelassene Dosierung, unter anderem für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitslast. Die ebenfalls zugelassene 15 mg-Dosierung wurde nicht untersucht. Im Vergleichsarm wurde Dupilumab entsprechend der Fachinformation verabreicht.

Als Hintergrundtherapie war während der gesamten Studiendauer eine mindestens zweimal tägliche Anwendung von Emollenzien vorgesehen. Topische Therapien mit TCS und/oder TCI mussten spätestens sieben Tage vor Studienbeginn abgesetzt werden. Nach ärztlichem Ermessen war eine (Wieder)aufnahme der topischen Therapie im Studienverlauf möglich. In beiden Studienarmen erhielten jeweils 24 % der Patientinnen und Patienten eine topische Rescuetherapie mit TCS und/oder TCI. Falls die Patientinnen und Patienten innerhalb von sieben Tagen auf die topische Therapie nicht ansprachen, war der Einsatz systemischer Therapien und Fototherapien möglich, dieser führte jedoch zum permanenten Abbruch der Studienmedikation (4 % im Upadacitinib-Arm und 1 % im Dupilumab-Arm).

Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war der EASI 75. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben. Endpunkte zur Lebensqualität wurden weder mit einem etablierten und validierten krankheitsspezifischen Instrument (z.B. DLQI) noch generisch (z.B. SF-36) erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand der Krankheitsschwere und Remission (erhoben mittels EASI), Juckreiz (erhoben mittels WP-NRS) und patientenberichteter Symptomatik (erhoben mittels HN-PGIS) dargestellt.

Eczema Area and Severity Index (EASI 75 und EASI 90 Response, EASI 100 Remission)

Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch die Ärztin/den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten der Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem/Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine von der Ärztin/vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch die Prüfärztin/den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.

Die Operationalisierung des EASI erfolgt anhand der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 24 jeweils eine Verbesserung des EASI-Scores um 90 % (EASI 90) bzw. 75 % (EASI 75) erreichten.

Eine EASI 75- bzw. EASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Während für den EASI 75 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht, zeigt sich für den Response-Schwellenwert EASI 90 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib.

EASI 100 bedeutet eine vollständige Remission der äußerlichen Anzeichen der atopischen Dermatitis (also eine 100 %ige Reduktion des EASI-Ausgangswertes) und wird als patientenrelevant erachtet. In der vorliegenden Studie zeigt sich hinsichtlich des EASI 100 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib.

Juckreiz (Worst Pruritus Numerical Rating Scale, WP-NRS)

Der Juckreiz wurde mittels der Worst Pruritus NRS Skala erfasst, ein Selbsterhebungsinstrument des schlimmsten Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden, wobei ein Wert von 0 keinem Juckreiz und ein Wert von 10 dem schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entspricht.

Es wird zum einen die vollständige Erscheinungsfreiheit vom Symptom Juckreiz (WP-NRS = 0) und zum anderen die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 24 betrachtet. Für beide Operationalisierungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Upadacitinib.

Patientenberichtete Symptomatik (Head and Neck-Patient Global Impression of Severity, HN-PGIS)

Der HN-PGIS ist ein patientenberichtetes Messinstrument zur Erfassung des Schweregrads der Symptome der atopischen Dermatitis 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. Für die Nutzenbewertung wird der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem HN-PGIS von 0 zu Woche 24 herangezogen. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab.

<u>Lebensqualität</u>

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) und Abbrüche wegen UEs Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtrate schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad \geq 3)

Es zeigt sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Nachteil von Upadacitinib.

Darüber hinaus liegt für die schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt bei Frauen ein statistisch signifikanter Nachteil für Upadacitinib, während sich bei Männern kein Unterschied zeigt. Die Gesamtrate an schweren UEs ist der einzige Endpunkt, für den diese Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht zu beobachten ist. Diese geschlechterspezifischen Effekte wurden in der klinischen Praxis nicht beobachtet. Daher wird die Effektmodifikation für die Nutzenbewertung nicht weiter herangezogen.

Spezifische UEs

Infektionen (SOC, UE) und schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE)

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt (schwerwiegende) Infektionen über die in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aufgetretenen (S)UEs herangezogen. Für den Endpunkt Infektionen zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Upadacitinib, für die schwerwiegenden Infektionen zeigt sich ein solcher statistisch signifikanter Unterschied jedoch nicht.

Konjunktivitis (PT, UE) und Augenerkrankungen (SOC, UE)

Für beide Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Akne (PT, UE)

Für den Endpunkt Akne (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung liegt die randomisierte kontrollierte Studie Heads-Up zugrunde, in der Upadacitinib in der 30 mg-Dosierung mit Dupilumab verglichen wird. Die Studienpopulation umfasst Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Erwachsene, für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, jeweils in den Endpunkten EASI-Verbesserung um 90 % (EASI 90), Remission (EASI 100), Juckreiz (WP-NRS 0 und Verbesserung um ≥ 4 Punkte) und patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS 0) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Damit stehen keine Daten zur Lebensqualität für die Nutzenbewertung zur Verfügung.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei der Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Nachteil für Upadacitinib, welcher jedoch die positiven Ergebnisse nicht in Frage stellt. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UEs sowohl Vorteile (Konjunktivitis und Augenerkrankungen) als auch Nachteile (Infektionen und Akne) von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

In der Gesamtschau werden insbesondere die positiven Effekte von Upadacitinib auf Juckreiz, EASI 90 und Remission (EASI 100) gegenüber Dupilumab als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß als beträchtlich eingestuft. Im Rahmen der Nebenwirkungen zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Somit lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie, in der alle Erwachsenen über 24 Wochen behandelt wurden. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die vorliegende Studie als niedrig eingestuft.

Gemäß Zulassung ist für Upadacitinib eine Dosisreduktion von 30 mg auf 15 mg möglich. In der Studie Heads-Up war eine Dosisreduktion auf 15 mg Upadacitinib bei adäquatem Ansprechen nicht vorgesehen, so dass hierfür keine geeigneten Daten vorliegen und Unsicherheiten bzgl. der Vergleichbarkeit zur Versorgungspraxis resultieren. Insgesamt wird für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

b) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt</u>

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 15 mg die geeignete Dosis darstellt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine geeigneten Daten vor, da in der Studie Heads-Up die zulassungskonforme Dosierung von 15 mg Upadacitinib nicht untersucht wurde. Aus den placebokontrollierten Zulassungsstudien geht eine unterschiedliche Wirksamkeit von Upadacitinib in Abhängigkeit von der Dosierung hervor. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA weist im European Public Assessment Report (EPAR) bei Betrachtung der Gesamtpopulationen der Zulassungsstudien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up darauf hin, dass sich eine Dosisabhängigkeit mit Unterschieden in den Responderraten zeigt. Aus diesem Grund lässt sich aus der Studie Heads-Up keine Aussage zum Zusatznutzen von Upadacitinib in der 15 mg-Dosierung ableiten.

c) <u>Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer</u> <u>Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen</u>

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Jugendlichen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine geeigneten Daten vor, da in der Studie Heads-Up keine Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. Für Jugendliche ab 12 Jahren ist ausschließlich die niedrigere Dosierung von 15 mg Upadacitinib zugelassen. Da für die 15 mg-Dosierung auch bei Erwachsenen keine direkt vergleichenden Daten im Vergleich zu Dupilumab vorliegen, ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Jugendliche nicht möglich.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Upadacitinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt
- c) Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

zu Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte doppelblinde Heads-Up-Studie vor, in der 30 mg Upadacitinib mit Dupilumab, jeweils allein oder in Kombination mit topischen TCS und/oder TCI, verglichen wird. Die Behandlungsdauer betrug für alle Patientinnen und Patienten 24 Wochen.

Es zeigen sich in der Endpunktkategorie der Morbidität statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei der Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Nachteil für Upadacitinib, welcher jedoch die positiven Ergebnisse nicht in Frage stellt. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UEs sowohl Vorteile als auch Nachteile von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Die positiven Effekte von Upadacitinib insbesondere auf Juckreiz, EASI 90 und Remission (EASI 100) werden im Ausmaß als beträchtlich bewertet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, festgestellt.

zu Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine geeigneten Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können.

In der Gesamtschau wird kein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 15 mg die geeignete Dosis darstellt, festgestellt.

zu Patientenpopulation c)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine geeigneten Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können. Für Jugendliche ab 12 Jahren ist ausschließlich die niedrigere Dosierung von 15 mg Upadacitinib zugelassen. Da für die 15 mg-Dosierung auch bei Erwachsenen keine direkt vergleichenden Daten im Vergleich zu Dupilumab vorliegen, ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Jugendliche nicht möglich.

In der Gesamtschau wird kein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, festgestellt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten aus den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab im Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen² und Jugendlichen³, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Februar 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information de.pdf

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

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen

² Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018

 $^{^3}$ Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach \S 35a SGB V vom 20. Februar 2020

einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der "Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr", Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit "Tage" verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Upadacitinib ist allein oder in Kombination mit topischen Kortikosteroiden und/oder topischen Calcineurininhibitoren zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen zugelassen. Der Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab kann ebenfalls sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch in Kombination mit topischen Kortikosteroiden und/oder topischen Calcineurininhibitoren eingesetzt werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für die Kombinationsarzneimittel ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr		
Zu bewertendes Arz	neimittel					
Upadacitinib	1 x täglich	365	1	365		
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Dupilumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1		

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke		
Zu bewertendes Ar	zneimittel						
Upadacitinib	Kinder und Ju	igendliche zw	ischen 12 und 1	7 Jahren			
	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg		
	Erwachsene						
	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg		
	oder						
	30 mg	30 mg	1 x 30 mg	365	365 x 30 mg		
Zweckmäßige Verg	leichstherapie						
Dupilumab	Kinder und Ju	igendliche zw	ischen 12 und 1	7 Jahren < 60	kg KG		
	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg		
	Jugendliche u	ne > 60 kg KG					
	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg		

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrö ße	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte	
Zu bewertendes Arzr	neimittel					
Upadacitinib 15 mg	90 RET	3 714,49 €	1,77€	0,00€	3 712,72 €	
Upadacitinib 30 mg	90 RET	7 371,37 €	1,77 €	0,00€	7 369,60 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrö ße	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte	
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4 337,25 €	1,77 €	244,41 €	4 091,07 €	
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4 337,25 €	1,77 €	244,41 €	4 091,07 €	
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; RET = Retardtabletten						

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Anwendung von Upadacitinib fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive ("latente") Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer *in-vitro* Interferongamma Freisetzung nach *ex-vivo* Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer "Sensibilisierung" nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Upadacitinib auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁴. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sowie hinsichtlich der Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimit	tel			

⁴ "Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/11" https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0111_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Upadacitinib	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €
	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁵	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁶	1	89,50€	89,50 €

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Upadacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Upadacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

⁵ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

⁶ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2022 1. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecke

Gemeinsamer Bundesausschuss

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (Banz AT 14.03.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 15. Juli 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Upadacitinib

Beschluss vom: 17. Februar 2022 In Kraft getreten am: 17. Februar 2022

BAnz AT 22.03.2022 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. August 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<u>Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer</u> <u>Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommen, ist

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI):

a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt

Zusatznutzen ist nicht belegt

c) <u>Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer</u> <u>Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen</u> <u>Zusatznutzen ist nicht belegt</u>

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

a) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine</u> <u>kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt</u>

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/	Zusammenfassung
	Verzerrungspotential	
Mortalität	\leftrightarrow	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	个个	Vorteile bei Remission, EASI 90, Juckreiz und patientenberichteter Symptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	\	Nachteil bei der der Gesamtrate schwerer UEs

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- 个个: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- $\downarrow \downarrow$: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ⇔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie Heads-Up: RCT, direkter Vergleich von Upadacitinib 30 mg gegenüber Dupilumab bei Erwachsenen über 24 Wochen

Mortalität

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
Gesamtüberleben	b				
	348	1 (0,3)	344	0 (0)	2,97 [0,12; 72,55] 0,505

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-116) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt		Upadacitinib	Dupilumab		Upadacitinib vs. Dupilumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Z	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Symptomatik					
EASI 100 (Remission)	348	100 (28,7)	344	48 (14,0)	2,05 [1,50; 2,79] < 0,001
EASI 90	348	277 (65,3)	344	197 (57,3)	1,14 [1,01; 1,28] 0,034
EASI 75	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
Juckreiz (WP-NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte)	348	212 (60,8)	344	178 (51,7)	1,18 [1,03; 1,34] 0,017
Patienten- berichtete 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

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
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 (CTCAE-Grad ≥ 3) ^d	348	29 (8,3)	344	13 (3,8)	2,21 [1,17; 4,17] 0,015
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

				Interaktion	0,004
Abbruch wegen UEs	348	11 (3,2)	344	4 (1,2)	2,72 [0,87; 8,45] 0,084
Infektionen (SOC, UE) ^f	348	161 (46,3)	344	133 (38,7)	1,20 [1,00; 1,43] 0,044
Schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE) ^f	348	4 (1,1)	344	2 (0,6)	1,98 [0,36; 10,72] 0,533 ^g
Konjunktivitis (PT, UE)	348	5 (1,4)	344	35 (10,2)	0,14 [0,06; 0,36] < 0,001
Augen- erkrankungen (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

^a Wenn nicht anders angegeben: GLM (Log-Link), Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EASI = Eczema Area and Severity Index; GLM = generalisiertes lineares Modell; HN-PGIS = Head and Neck-Patient Global Impression of Severity; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; 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; vs. = versus

b) <u>Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine</u> <u>kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt</u>

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/	Zusammenfassung	
	Verzerrungspotential		
Mortalität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung	
Mortalitat	Ø	verwertbaren Daten vor.	
Morbidität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung	
Morbialtat		verwertbaren Daten vor.	
Gesundheitsbezogene	a a	Es liegen keine für die Nutzenbewertung	
Lebensqualität	Ø	verwertbaren Daten vor.	
Nobonwirkungen	a	Es liegen keine für die Nutzenbewertung	
Nebenwirkungen	\varnothing	verwertbaren Daten vor.	
		-	

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

^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 zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs

^g Berechnung des IQWiG, RR [95 %-KI] (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)

- 个个: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

c) <u>Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer</u> Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/	Zusammenfassung	
	Verzerrungspotential		
Mortalität	α	Es liegen keine für die Nutzenbewertung	
Mortalität	Ø	verwertbaren Daten vor.	
N 4 =l.:l:	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung	
Morbidität		verwertbaren Daten vor.	
Gesundheitsbezogene	a	Es liegen keine für die Nutzenbewertung	
Lebensqualität	\varnothing	verwertbaren Daten vor.	
Nobonwirkungen	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung	
Nebenwirkungen		verwertbaren Daten vor.	

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- 个个: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ⇔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

<u>Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer</u> <u>Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen</u>

ca. 57 300 bis 62 600 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Februar 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information de.pdf

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

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

odni estrici apiekosteni						
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient					
Zu bewertendes Arzneimittel:						
Upadacitinib Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt:	15 057,14 € - 29 887,82 € 180,64 € 15 237,78 € - 30 068,46 €					
Zweckmäßige Vergleichstherapie:						
Dupilumab	17 796,15 €					

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

- 6. Anhang
- 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Veröffentlicht am Dienstag, 22. März 2022 BAnz AT 22.03.2022 B5 Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Upadacitinib

(neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 14.03.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

ı

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 15. Juli 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Upadacitinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. August 2021):

Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommen, ist

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI):

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt
 - Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt
 - Zusatznutzen ist nicht belegt
- c) Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen
 - Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 30 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-116), sofern nicht anders indiziert.



Dupilumab

Veröffentlicht am Dienstag, 22. März 2022 BAnz AT 22.03.2022 B5 Seite 2 von 5

Upadacitinib vs.

Dupilumab

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unter- schiede
Morbidität	↑ ↑	Vorteile bei Remission, EASI 90, Juckreiz und patientenberichteter Symptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	1	Nachteil bei der Gesamtrate schwerer UEs

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- 1: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 1: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

Upadacitinib

- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie Heads-Up: RCT, direkter Vergleich von Upadacitinib 30 mg gegenüber Dupilumab bei Erwachsenen über 24 Wochen

Mortalität

Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben ^b					
	348	1 (0,3)	344	0 (0)	2,97 [0,12; 72,55] 0,505
Morbidität					
		Upadacitinib		Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Symptomatik					•
EASI 100 (Remission)	348	100 (28,7)	344	48 (14,0)	2,05 [1,50; 2,79] < 0,001
EASI 90	348	277 (65,3)	344	197 (57,3)	1,14 [1,01; 1,28] 0,034
EASI 75	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
Juckreiz (WP-NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte)	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

	Upadacitinib		Dupilumab		Upadacitinib vs. Dupilumab
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	348	269 (77,3)	344	227 (66,0)	-



Veröffentlicht am Dienstag, 22. März 2022 BAnz AT 22.03.2022 B5 Seite 3 von 5

		Upadacitinib		Dupilumab	Upadacitinib vs. Dupilumab
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
SUEs ^d	348	13 (3,7)	344	7 (2,0)	1,84 [0,74; 4,55] 0,189 ^e
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^d	348	29 (8,3)	344	13 (3,8)	2,21 [1,17; 4,17] 0,015
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
				Interaktion	0,004
Abbruch wegen UEs	348	11 (3,2)	344	4 (1,2)	2,72 [0,87; 8,45] 0,084
Infektionen (SOC, UE) ^f	348	161 (46,3)	344	133 (38,7)	1,20 [1,00; 1,43] 0,044
Schwerwiegende Infektionen (SOC, SUE) ^f	348	4 (1,1)	344	2 (0,6)	1,98 [0,36; 10,72] 0,533 ⁹
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

- ^a Wenn nicht anders angegeben: GLM (Log-Link), Behandlung und vIGA-AD als Kovariablen
- b Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben
- GLM mit Behandlung als Kovariable
- d ohne das PT atopische Dermatitis
- Normalverteilungsapproximation, Wald-Test
- zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs
- ⁹ Berechnung des IQWiG, RR [95 %-KI] (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EASI = Eczema Area and Severity Index; GLM = generalisiertes lineares Modell; HN-PGIS = Head and Neck-Patient Global Impression of Severity; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; 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; VS = versus

b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.



Veröffentlicht am Dienstag, 22. März 2022 BAnz AT 22.03.2022 B5 Seite 4 von 5

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	l	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- 1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

c) Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	Ø	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussägesicherheit
- +: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientenaruppen

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

- ca. 57 300 bis 62 600 Patientinnen und Patienten
- 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Februar 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf

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

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u. a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.



Veröffentlicht am Dienstag, 22. März 2022 BAnz AT 22.03.2022 B5 Seite 5 von 5

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt:	15 057,14 € - 29 887,82 € 180,64 € 15 237,78 € - 30 068,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dupilumab	17 796,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

> Der Vorsitzende Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Upadacitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre) ·



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- · Wirkstoff: Upadacitinib
- Handelsname: Rinvoq
- Therapeutisches Gebiet: Atopische Dermatitis (Hauterkrankungen)
- Pharmazeutischer Unternehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.09.2021
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.12.2021
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2021
- Beschlussfassung: Mitte Februar 2022
- Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO



Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-712)

Modul 1

(pdf 222,28 kB)

Modul 2

(pdf 762,29 kB)

Modul 3

(pdf 1,16 MB)

Modul 4A

(pdf 2,73 MB)

Modul 4A - Anhang 4-G

(pdf 4,44 MB)

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/735/

01.12.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre) -

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 6,48 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Upadacitinib (Rinvoq®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommen, ist

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

Stand der Information: Juni 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 882,46 kB)

Stellungnahmen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre) -

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2021
- Mündliche Anhörung: 10.01.2022

Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.12.2021 elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile Stellungnahme - Upadacitinib - 2021-09-01-D-712). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/735/

01.12.2021 - Seite 3 von 4

 $\underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, } \geq 12 \text{ Jahre}) \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, } \geq 12 \text{ Jahre}) \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, } \geq 12 \text{ Jahre}) \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, } \geq 12 \text{ Jahre}) \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, } \geq 12 \text{ Jahre}) \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, } \geq 12 \text{ Jahre}) \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, } \geq 12 \text{ Jahre}) \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, } \geq 12 \text{ Jahre}) \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, } \geq 12 \text{ Jahre}) \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, } \geq 12 \text{ Jahre}) \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, } \geq 12 \text{ Jahre}) \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis)} \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis)} \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis)} \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis)} \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis)} \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis)} \cdot \underline{\text{Nutzenbewertungsverfahren Zum Wirk$

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.02.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.02.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.02.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Januar 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Upadacitinib

<u>Ablauf</u>

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassende Dokumentation

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.12.2021
Novartis Pharma GmbH	09.12.2021
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	19.12.2021
LEO Pharma GmbH	20.12.2021
Almirall Hermal GmbH	21.12.2021
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.12.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2021
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Deutsche	
Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie	
(DGAKI)	22.12.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6		
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG								
Frau Dr. Claes	ja	ja	nein	nein	nein	ja		
Frau Dr. Lupp	ja	nein	nein	nein	nein	ja		
Frau Sellenthin	ja	nein	nein	nein	nein	ja		
Frau Dr. Sternberg	ja	nein	nein	nein	nein	nein		
Novartis Pharma G	mbH							
Frau PD Dr. ja neii Bucher Cavalcanti			nein	nein	nein	nein		
Frau Dr. Figueroa	ja	nein	nein	nein	nein	nein		
Sanofi-Aventis Deu	utschland Gm	nbH						
Frau Dr. Scheumann	Frau Dr. ja nein ja		ja	nein	nein	ja		
Herr Dr. Schnitzer	nein	ja	nein	nein	nein			
LEO Pharma Gmbl	1							
Frau Dr. Link	ja	nein	nein	nein	nein	nein		
Herr Dr. Macheleidt	ja	nein	nein	nein				

Almirall Hermal GmbH									
Herr Dr. Diemert	nein	nein							
Herr Dr. Dykukha	ja	nein	nein	nein	nein	nein			
Medac Gesellschaf	ft für klinisch	e Spezialprä _l	parate mbH						
Herr Bahr	ja	nein	nein	nein	nein	ja			
vfa – Verband fors	chender Arzr	neimittelhers	teller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein			
Deutsche Dermato Klinische Immunol	_		OG); Deutsch	e Gesellschaf	t für Allergol	ogie und			
Herr Prof. Dr. Augustin	nein	ja	ja	ja	nein	nein			
Herr Dr. von ja ja ja nein Kiedrowski									
Herr Prof. Dr. Werfel	nein	ja	ja	ja	nein	nein			
Herr Prof. Dr. Thaci	nein	Ja	ja	ja	nein	nein			

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

Datum	21.12.2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib / Rinvoq®
	Vorgangsnummer 2021-09-01-D-712
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
	Mainzer Straße 81
	65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung							
	(wird vom G-BA ausgefüllt)							
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zu der am 1. Dezember 2021 veröffentlichten Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Upadacitinib (Rinvoq®).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.							
Die Nutzenbewertung des IQWiG bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet: Upadacitinib ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden und / oder topischen Calcineurininhibitoren) festgelegt.								
Eine Behandlung mit Upadacitinib führt zu einer bisher noch nicht erreichten großen Verbesserung des patientenrelevanten Therapienutzens gegenüber Dupilumab und bietet den Patienten einen erheblichen Mehrwert	Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten							
Die mittelschwere bis schwere AD ist eine schwer behandelbare, chronische Erkrankung mit wenigen kontinuierlich anwendbaren Therapieoptionen. Die Patienten im Anwendungsgebiet haben eine sehr hohe Krankheitslast und eine schwerwiegende Symptomatik. Vor allem der starke Juckreiz belastet und schränkt den Patienten enorm ein.	Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um dan Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die Foststellung eines Zusatznutzens rochtfortigen, nach Maßgabe der							

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
Mit der Zulassung von Upadacitinib werden die sehr begrenzten Therapiemöglichkeiten in der AD um einen kontinuierlich anwendbaren Wirkstoff, der den therapeutischen Bedarf der Patienten mit dieser stark belastenden Erkrankung adressiert, ergänzt. Eine tägliche Behandlung mit Upadacitinib führt bei Patienten mit einer	(wird vom G-BA ausgefüllt)
mittelschweren bis schweren AD zu einer sehr guten und sehr schnellen Verbesserung der Krankheitssymptome. Die im Nutzendossier eingereichte Studie Heads-Up zeigt eine bisher noch nicht erreichte Überlegenheit gegenüber dem Therapiestandard Dupilumab. Zusammenfassend ergeben sich unter der Behandlung mit Upadacitinib zahlreiche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile. Dadurch ergibt sich eine bisher noch nicht erreichte große Verbesserung des patientenrelevanten Therapienutzens im Vergleich zur ZVT. Dies zeigt sich unter anderem darin, dass mit Upadacitinib verglichen mit Dupilumab	
dreimal so viele Patienten vollständig frei vom Juckreiz sind und	
 mehr als doppelt so viele Patienten eine vollständige Erscheinungsfreiheit der Hautläsionen, die Remission, erreichen. 	
Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Dupilumab und eines positiven Nutzen-Risiko-Profils bietet Upadacitinib einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit AD.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung			
	(wird vom G-BA ausgefüllt)			
Nachfolgend nimmt AbbVie Stellung zu den folgenden Aspekten der Nutzenbewertung:				
1) Es ist ein Zusatznutzen für alle Erwachsenen abzuleiten				
2) Es ist ein Zusatznutzen auch für Jugendliche abzuleiten				
3) Es kann kein Zusatznutzen oder Schaden in der Verträglichkeit abgeleitet werden				

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5f; 11	Es ist ein Zusatznutzen für alle Erwachsenen abzuleiten Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung zu Upadacitinib einen erheblichen/beträchtlichen Zusatznutzen für Erwachsene, für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, auf Basis der Studie Heads-Up abgeleitet. Für Erwachsene, für die 15 mg die geeignete Dosis darstellt, sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt.	Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die randomisierte kontrollierte Studie Heads-Up vor, in der Upadacitinib mit Dupilumab verglichen wird. Die Studienpopulation umfasst Erwachsene im Alter von 18-75 Jahren mit einer seit mindestens drei Jahren bestehenden mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis.
	Aus Sicht von AbbVie ist der Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab für das gesamte Anwendungsgebiet unabhängig von der Dosierung abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.	Die Patientinnen und Patienten mussten eine Validated Investigator Global Assessment for Atop Dermatitis (vIGA-AD) ≥ 3, einen Eczema Area an
	Laut der Fachinformation können im Anwendungsgebiet beide Dosierungen, 15 mg und 30 mg, bei allen Erwachsenen im Alter von ≥ 18 und < 65 Jahren verabreicht werden [1]. Beide Dosierungen wurden von der EMA aufgrund ihres positiven Nutzen-Risiko-Profils zugelassen. Sie haben beide eine sehr hohe Wirksamkeit und sind gut verträglich [1].	Severity Index (EASI) ≥ 16 Punkte und eine betroffene Körperoberfläche von ≥ 10 % aufweisen sowie innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung unzureichend auf eine topische (TCS/TCI) oder systemische Therapie angesprochen haben.
	Im Nutzendossier zu Upadacitinib in der AD wurden Daten zu der 30 mg Dosierung im direkten Vergleich gegenüber Dupilumab aus der Studie Heads-Up dargestellt. Insgesamt ergeben sich dabei zahlreiche, signifikante und klinisch relevante Vorteile von Upadacitinib gegenüber Dupilumab im beträchtlichen bis erheblichen Ausmaß. Vor allem beim Erreichen einer vollständigen Symptomfreiheit des Juckreizes (Worst	Jugendliche ab 12 Jahren waren in die Heads-Up- Studie nicht eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Alter und Schweregrad der Erkrankung auf den Interventionsarm (n = 348) bzw. den Vergleichsarm

Seite, Stellungnahme	mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
Falls Literaturst im Volltext beig	ellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang efügt werden.	
erreichte große Gesamtschau au Des Weiteren le 15 mg Dosierun Für diesen Verg weiteren relev Berücksichtigun und Measure-U 24 herangezoge Phase-III-Studie sind (eine ausfü Modul 4, Absch (beispielsweise Studienpopulati Baselinecharakt Endpunkte zu Studiendesigns Abschnitt 4.3.1 Measure-Up 2 au	cal Rating Scale [WP-NRS] = 0) zeigt Upadacitinib eine bisher nicht Verbesserung gegenüber Dupilumab. Damit ergibt sich in der is der Studie Heads-Up ein erheblicher Zusatznutzen. Igt AbbVie mit der vorliegenden Stellungnahme einen Vergleich der gvon Upadacitinib mit Dupilumab in Erwachsenen zu Woche 24 vorsteich wurden auf Basis der Studiensuche im Nutzendossier keine anten Studien identifiziert. Dementsprechend wurden unter gder folgenden Aspekte die Studien Heads-Up sowie Measure-Up 1 o 2 für den Vergleich der 15 mg Dosierung und Dupilumab zu Woche in. Die Studien Measure-Up 1 und Measure-Up 2 sind randomisierte in, bei denen beide Upadacitinib-Dosierungen untersucht worden ihrliche Beschreibung dieser Studien findet sich bereits im Dossier, nitt 4.3.1.2.1). Es wurden alle Studien mit ähnlichem Studiendesign hinsichtlich erlaubter Begleitmedikation) sowie ähnlicher on (beispielweise hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien sowie eristika) herangezogen, die einen Vergleich der relevanten Woche 24 erlauben (für eine ausführliche Beschreibung der sowie Darstellung der Studienpopulationen siehe Dossier, Modul 4, 2.1). Hierbei wurden die Upadacitinib-Studien Measure-Up 1 und nalog zum Vorgehen im Dossier metaanalytisch zusammengefasst. Iiesem Vergleich die 15 mg Dosierung von Upadacitinib über den	(n = 344) randomisiert. Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten täglich 30 mg Upadacitinib. Dies ist eine im Anwendungsgebiet zugelassene Dosierung, unter anderem für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitslast. Die ebenfalls zugelassene 15 mg-Dosierung wurde nicht untersucht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientenpopulation b (Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, für die 15 mg Upadacitinib die geeignete Dosis darstellt) keine geeigneten Daten vor, da in der Studie Heads-Up die zulassungskonforme Dosierung von 15 mg Upadacitinib nicht untersucht wurde. Aus den placebokontrollierten Zulassungsstudien geht eine unterschiedliche Wirksamkeit von Upadacitinib in Abhängigkeit von der Dosierung hervor. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA weist im European Public Assessment Report (EPAR) bei

Stellung	Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG										
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung									
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)									
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.										
	Brückenkomparator Upadacitinib 30 mg mit den Ergebnissen von Dupilumab aus der Studie Heads-Up verglichen. Dieser Vergleich wird zu Woche 24 für alle Endpunkte dargestellt, die vom IQWiG für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden und die in den Studien erhoben wurden. Die Ergebnisse des Vergleichs der 15 mg Dosierung gegenüber Dupilumab findet sich in Tabelle 1. Der Vergleich zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit der 15 mg Dosierung von Upadacitinib gegenüber Dupilumab für den Endpunkt Juckreiz (WP-NRS = 0). Dieser Vorteil zeigt für die 15 mg Dosierung von Upadacitinib - analog zur 30 mg Dosierung - einen erheblichen Zusatznutzen beim Erreichen einer vollständigen Symptomfreiheit des Juckreizes. Beim Endpunkt Remission (Eczema Area and Severity Index [EASI] 100) zeigt sich ein numerischer Vorteil der 15 mg Dosierung von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Bei der Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der 15 mg Dosierung von Upadacitinib und Dupilumab. Es lässt sich für die 15 mg Dosierung kein Zusatznutzen oder Schaden in der Verträglichkeit gegenüber Dupilumab ableiten. Diese Daten bestätigen somit eine Überlegenheit der 15 mg Dosierung von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.	Betrachtung der Gesamtpopulationen der Zulassungsstudien Measure-Up 1, Measure-Up 2 und AD-Up darauf hin, dass sich eine Dosisabhängigkeit mit Unterschieden in den Responderraten zeigt. Aus diesem Grund lässt sich aus der Studie Heads-Up keine Aussage zum Zusatznutzen von Upadacitinib in der 15 mg-Dosierung ableiten.									
	der Studien Heads-Up sowie Measure-Up 1 und Measure-Up 2 in erwachsenen Patienten										

eite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.											Ergebnis nach Prüfung	
ile												(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Studie Measure-Up 1/2 Heads-Up Upadacitinib 15 mg versus Dupilumab												
	Endpunkt	1. 1. 1.	UPA 15 mg n/N	1. 1. 1.	UPA 30 mg n/N	1. 1. 1.	UPA 30 mg n/N	1.	1.	upilumab n/N	1. 1.	Relatives Risiko [95%-]; p-Wert	
	Remission Anteil an Patienten mit einem EASI 100		71/482 107/490		100/348 48/344		1,39 [0,92; 2,10]; 0,1186						
	Juckreiz Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0	Juckreiz Anteil an Patienten 76/482 108/490 mit einer			8/490	g	2/348	29/344		44	2,24 [1,40; 3,59]; 0,0008		
	Gesamtrate schwere UE	20//82 /2//90					31/348			15/344		1,43 3,04]; 0,3477	
	6. N: metaanalytisc Bucher von Uj Imputation: n Ersetzung feh Adverse Even	che Zusan padacitin nodifizier llender D	nmenfassur ib 15 mg ve te NRI-C-Im aten aufgru	ng der Stu rsus Dup putation	idien Measu ilumab basi siehe Modu	ure-Up 1 erend au ul 4 (NRI	und Measur uf n und N üb -C: Non-Resp	re-Up 2 oer den ponder	2 siehe N Brücke -Imputa	Nodul 4; Ind nkomparato ntion mit mi	lirekter \ or Upada ultipler I	citinib 30 mg; mputation zur	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Des Weiteren zeigt auch eine Netzwerk-Metaanalyse signifikante Vorteile der 15 mg Dosierung von Upadacitinib gegenüber Dupilumab [2]. Dies bestätigt ebenso die Überlegenheit der 15 mg Dosierung gegenüber Dupilumab.	
	Insgesamt zeigt sich auch für die 15 mg Dosierung von Upadacitinib eine sehr hohe Wirksamkeit und eine Überlegenheit gegenüber Dupilumab. Damit erreichen sowohl die 30 mg Dosierung als auch die 15 mg Dosierung eine Überlegenheit gegenüber Dupilumab. Der Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab besteht damit unabhängig von der Dosis, weswegen eine Unterteilung des Zusatznutzens nicht sinnvoll und nicht notwendig erscheint.	
	<u>Fazit:</u> Aus der vorliegenden Datensituation ist ein Zusatznutzen für alle Erwachsenen im Anwendungsgebiet abzuleiten. Beide zugelassenen Dosierungen von Upadacitinib (15 mg und 30 mg) zeigen eine sehr hohe Wirksamkeit und eine Überlegenheit gegenüber Dupilumab. Vor allem beim sehr relevanten Endpunkt Juckreiz (WP-NRS = 0) zeigen beide Dosierungen, 15 mg und 30 mg, einen erheblichen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Für alle Patienten ist in beiden Dosierungen daher eine bisher nicht erreichte erhebliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Upadacitinib gegenüber Dupilumab vorhanden.	

Stellulig	Stellungnenmer: Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG		
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung	
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		
Seite 9; 11	Es ist eine Aussage zum Zusatznutzen auch für Jugendliche abzuleiten Für Jugendliche ist Upadacitinib ausschließlich in der Dosierung 15 mg zugelassen [1]. Das IQWiG hat für Erwachsene, für die 15 mg die geeignete Dosis darstellt, keinen Zusatznutzen abgeleitet, weswegen das IQWiG auch für die Jugendlichen den	Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die randomisierte kontrollierte Studie Heads-Up vor, in der Upadacitinib mit Dupilumab verglichen wird. Die Studienpopulation	
9; 11	Zusatznutzen als nicht belegt ansieht. Wie im vorherigen Punkt dargestellt, zeigt auch die 15 mg Dosierung bei Erwachsenen eine Überlegenheit gegenüber Dupilumab. Entsprechend liegt unabhängig von der Dosierung ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT Dupilumab bei den Erwachsenen vor. Wie bereits im Dossier dargestellt, liegen gleichgerichtete Effekte bei Jugendlichen und Erwachsenen vor. Dementsprechend ist der erhebliche Zusatznutzen der Erwachsenen auf die Jugendlichen zu übertragen. Die Methodik des Evidenztransfers wurde außerdem im Rahmen des Beratungsgesprächs im Oktober 2020 mit dem G-BA besprochen und im Nutzendossier entsprechend umgesetzt und dargestellt [3]. Es sind - auch laut IQWiG - alle weiteren Voraussetzungen für den Evidenztransfer erfüllt. Fazit: Ein Evidenztransfer kann somit durchgeführt werden und der Zusatznutzen von Erwachsenen ist auf Jugendliche zu übertragen. Folglich ist ein Zusatznutzen auch für Jugendliche abzuleiten.	umfasst Erwachsene im Alter von 18-75 Jahren mit einer seit mindestens drei Jahren bestehenden mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD) ≥ 3, einen Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 Punkte und eine betroffene Körperoberfläche von ≥ 10 % aufweisen sowie innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung unzureichend auf eine topische (TCS/TCI) oder systemische Therapie angesprochen haben. Jugendliche ab 12 Jahren waren in die Heads-Up-Studie nicht eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientenpopulation c (Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		systemische Therapie in Frage kommen) keine geeigneten Daten vor, da in der Studie Heads-Up keine Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. Für Jugendliche ab 12 Jahren ist ausschließlich die niedrigere Dosierung von 15 mg Upadacitinib zugelassen. Da für die 15 mg-Dosierung auch bei Erwachsenen keine direkt vergleichenden Daten im Vergleich zu Dupilumab vorliegen, ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Jugendliche nicht möglich.
Seite 10	Es kann kein Zusatznutzen oder Schaden in der Verträglichkeit abgeleitet werden Die Studie Heads-Up zeigt für die Gesamtrate schwerer UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem höheren Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab. Aus diesem Grund hat das IQWiG den Zusatznutzen (für Frauen) heruntergestuft. Inwiefern dieser statistisch signifikante Unterschied jedoch überhaupt eine klinische Relevanz oder Patientenrelevanz hat, erläutert das IQWiG nicht. Die eindeutige Patientenrelevanz zeigt sich aus Sicht von AbbVie nicht. Dies wird im Folgenden begründet.	Es zeigt sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Nachteil von Upadacitinib. Darüber hinaus liegt für die schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt bei Frauen ein statistisch signifikanter Nachteil für Upadacitinib, während sich bei Männern

	THE ITHE I. ADDIVIE DEUTSCHIAND GINDIT & CO. KG	
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Upadacitinib hat ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil und ist gut verträglich. Auch in Langzeitdaten zeigt sich ein konsistentes Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitssignale. In einer integrierten Sicherheitsdatenanalyse mit Daten aus der placebokontrollierten Phase (bis Woche 16) aus Phase-IIb- und Phase-III-Studien zeigte sich in den Upadacitinib-Armen jeweils eine mit dem Placebo-Arm vergleichbare Rate an schweren UE [4]. Alle aufgetretenen schweren UE in der Studie Heads-Up wurden im Dossier transparent dargestellt. Dabei wurde im überwiegenden Anteil der aufgetretenen schweren UE im Upadacitinib-Arm kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt.	kein Unterschied zeigt. Die Gesamtrate an schweren UEs ist der einzige Endpunkt, für den diese Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht zu beobachten ist. Diese geschlechterspezifischen Effekte wurden in der klinischen Praxis nicht beobachtet. Daher wird die Effektmodifikation für die Nutzenbewertung nicht weiter herangezogen.
	Bei der Betrachtung einzelner zugrunde liegender Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) zeigt sich kein Muster, dass ein bestimmtes schweres UE viel häufiger unter Upadacitinib auftritt als unter Dupilumab. Vielmehr setzt sich die Gesamtrate schwerer UE überwiegend aus Ereignissen zusammen, die aus unterschiedlichen SOC und PT stammen. Diese Ereignisse traten im Upadacitinib-Arm überwiegend vereinzelt und in allen Fällen (bis auf eine Ausnahme) nur bei einem oder höchstens bei zwei Patienten pro PT auf. Generell sind die Ereignisse innerhalb der unterschiedlichen SOC und PT mehr oder weniger gleichverteilt zwischen den Studienarmen. Auch zwischen den Geschlechtern sind die vereinzelten Ereignisse auf SOC oder PT-Ebene im Upadacitinib-Arm relativ gleichverteilt, sodass sich hieraus auch kein Muster und keine medizinische Rationale ergibt.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Volltext beigefügt werden.	
	Dementsprechend lässt sich auch bei Frauen kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von schweren UE daraus ableiten. Das einzige schwere UE, welches in der Studie Heads-Up etwas häufiger auftrat, war die SOC Untersuchungen. Für diese SOC zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib und Dupilumab. Diese Ereignisse im Upadacitinib-Arm waren auch zwischen den Geschlechtern gleichverteilt. Diese SOC beinhaltet zudem ausschließlich Laborparameter. In den überwiegenden Fällen waren diese Veränderungen im Upadacitinib-Arm asymptomatisch. Es kann also davon ausgegangen werden, dass diese Ereignisse nicht patientenrelevant sind. Die Fachinformation weist weiterhin auf regelmäßig durchzuführende Laboruntersuchungen hin [1], sodass Veränderungen in Laborparametern erkannt werden können und als behandelbar einzustufen sind. Die fehlende Patientenrelevanz und klinische Relevanz der Ereignisse lässt sich auch anhand der Therapieabbrüche erkennen: In der Gesamtrate schwerer UE im Upadacitinib-Arm führten nur sehr wenige Ereignisse zum Therapieabbruch (bei fünf von 31 Patienten). Für die schweren UE in der SOC Untersuchungen kam es in keinem Fall zu einem Therapieabbruch. Außerdem zeigt sich bei der Gesamtrate der zum Therapieabbruch führenden UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Upadacitinib und Dupilumab.	In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei der Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Nachteil für Upadacitinib, welcher jedoch die positiven Ergebnisse nicht in Frage stellt. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UEs sowohl Vorteile (Konjunktivitis und Augenerkrankungen) als auch Nachteile (Infektionen und Akne) von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. In der Gesamtschau werden insbesondere die positiven Effekte von Upadacitinib auf Juckreiz, EASI 90 und Remission (EASI 100) gegenüber Dupilumab als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß als beträchtlich eingestuft. Im Rahmen der Nebenwirkungen zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.
	<u>Fazit:</u> Es zeigt sich keine eindeutige Patientenrelevanz und klinische Relevanz aus dem statistisch signifikanten Unterschied bei der Gesamtrate schwerer UE. In der	Somit lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Gesamtschau lässt sich somit kein Zusatznutzen oder Schaden in der Verträglichkeit ableiten. Der erhebliche Zusatznutzen von Upadacitinib ist damit nicht durch die Ergebnisse der schweren UE infrage zu stellen oder herabzustufen.	Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, ableiten.

Literaturverzeichnis

- 1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten/RINVOQ® 30 mg Retardtabletten. Stand: September 2021. 2021.
- 2. Silverberg J, Hong HC-h, Thyssen JP, Calimlim BM, Joshi AD, Teixeira HD, et al. Comparison of Efficacy of Targeted Therapies without Topical Corticosteroids for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Systematic Review and Network Meta-analysis. Revolutionizing Atopic Dermatitis Virtual Conference (RAD); June 13, 2021.
- 3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV am 07. Oktober 2020. Beratungsanforderung 2020-B-215. 2020.
- 4. Guttman-Yassky E, Irvine A, Silverberg J, Papp K, Paller A, Waterhouse B, et al. Upadacitinib in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Short-Term Safety in Phase 2b and Phase 3 Studies (M16-048, Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up). American Academy of Dermatology Virtual Meeting Experience (AAD VMX); April 23–25, 2021.

5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	09.12.2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib/Rinvoq®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Der G-BA hat die zVT Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) festgelegt. Dieser Festlegung ist nicht zu entnehmen in welchen Fällen eine Behandlung mit TCS oder TCI erforderlich ist, um die zVT korrekt umzusetzen. Um die Durchführung von Studien für die frühe Nutzenbewertung zu erleichtern wäre es wünschenswert, wenn der G-BA hier die Bedingungen für einen Einsatz von TCS und TCI und die bevorzugten Präparate näher spezifizieren würde. Ist dies dem behandelnden Arzt zu überlassen, so wäre ein entsprechender Hinweis hilfreich.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Auch bei einer dauerhaften bzw. kontinuierlichen systemischen Therapie können topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4 und der Calcineurin-Hemmer (TCI) Tacrolimus zusätzlich als topische Therapieoptionen für einzelne Läsionen oder in einem begrenzten Zeitraum angezeigt sein. Bei Patientinnen und Patienten, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, stellt Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.
Abkürzungen: zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie, TCI: topische Calcineurininhibitoren, TCS: topische Glukokortikoide	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	17. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib / Rinvoq
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellunghenmer. Sanon	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller des Wirkstoffes Dupilumab (Dupixent®) im Indikationsgebiet atopische Dermatitis nimmt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Upadacitinib (Rinvoq®) im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen, zu folgenden Punkten Stellung.	
Längere Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse im Dupilumab-Arm der Heads-Up Studie	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Bei der Heads-Up Studie betrug die mittlere Beobachtungsdauer für die Verträglichkeit 27,49 Wochen im Upadacitinib-Arm und 33,05 Wochen im Dupilumab-Arm. Damit ist die Beobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse im Dupilumab-Arm durchschnittlich fast 6 Wochen länger bzw. über 20% länger als im Upadacitinib-Arm. Auch wenn dieser Aspekt in der Nutzenbewertung Eingang findet, indem das Verzerrungspotential bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen als hoch eingestuft wird, führt dieser Umstand der längeren Beobachtungszeit im Dupilumab-Arm dazu, dass dort mehr unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden, als wenn die Beobachtungszeiten gleich lang gewesen wären.	
Abwägung der Vor- und Nachteile der Therapie nicht nachvollziehbar Upadacitinib zeigt bei verschiedenen Endpunkten Vor- und Nachteile unterschiedlichen Ausmaßes. Nicht alle fließen in die Gesamtschau ein.	In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei der Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Nachteil für Upadacitinib, welcher jedoch die positiven Ergebnisse nicht in Frage stellt. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UEs sowohl Vorteile

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Die finale Nutzenableitung und Abwägung der Vor- und Nachteile sind daher nicht eindeutig nachvollziehbar.	(Konjunktivitis und Augenerkrankungen) als auch Nachteile (Infektionen und Akne) von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.
	In der Gesamtschau werden insbesondere die positiven Effekte von Upadacitinib auf Juckreiz, EASI 90 und Remission (EASI 100) gegenüber Dupilumab als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß als beträchtlich eingestuft. Im Rahmen der Nebenwirkungen zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.
	Somit lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, ableiten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3 S. 50 Tabelle 3-12	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für regelmäßige Untersuchungen bei Anwendung von Upadacitinib Gemäß Fachinformation [1] benötigt die Anwendung von Upadacitinib regelmäßige Untersuchungen während der Therapie, die nicht unter zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt sind. Lediglich die Voruntersuchungen sind dargestellt. Laut Tabelle 1 der Fachinformation [1] ist die Untersuchung von absoluter Neutrophilenzahl, absoluter Lymphozytenzahl, Hämoglobin und Lipiden 12 Wochen nach Beginn der Behandlung und dann entsprechend der individuellen Behandlung des Patienten bzw. nach internationalen Leitlinien für Hyperlipidämie notwendig. Lebertransaminasen sind entsprechend der routinemäßigen Behandlung zu überwachen. Des Weiteren ist während der Behandlung ggf. eine mögliche Reaktivierung einer viralen Hepatitis zu überwachen. Für Dupilumab fallen keine regelmäßigen Untersuchungen und Kosten an.	Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Für die Anwendung von Upadacitinib fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive ("latente") Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		(außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer "Sensibilisierung" nicht abgebildet.
		Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Upadacitinib auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.
		Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sowie hinsichtlich der Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	

Literaturverzeichnis

[1] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ $^{\circ}$ 15 mg Retardtabletten / RINVOQ $^{\circ}$ 30 mg Retardtabletten. Stand: September 2021. 2021.

5.4 Stellungnahme der LEO Pharma GmbH

Datum	20. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib (atopische Dermatitis) / Rinvoq® (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-712)
Stellungnahme von	LEO Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seit Zulassung der Biologika Dupilumab und Tralokinumab sind wirksame, sichere und damit langfristig anwendbare Systemtherapeutika für die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis verfügbar. Neben den Biologika stellen auch die Januskinase (JAK)-Inhibitoren Baricitinib und Upadacitinib eine weitere Therapieoption für betroffene Patientinnen und Patienten dar. Aufgrund der Chronizität der atopischen Dermatitis ist es aus medizinischer Sicht von großer Relevanz, dass diese neuen Behandlungsoptionen ein sehr gutes Sicherheitsprofil aufweisen. Vor allem bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ist eine Behandlung oft über Jahre oder Jahrzehnte hinweg notwendig. Daher ist in dieser Population der therapeutische Bedarf für eine wirksame und vor allem sichere Langzeittherapie besonders hoch.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Es ist momentan noch unklar, welchen Stellenwert die Wirkstoffklasse der JAK-Inhibitoren in Relation zu den Biologika im Therapiealgorithmus der atopischen Dermatitis einnehmen wird, insbesondere im Hinblick auf die unbestimmte Sicherheitslage, die für die JAK-Inhibitoren besteht. Vor diesem Hintergrund nimmt LEO Pharma zur Nutzenbewertung von Upadacitinib in der Indikation atopische Dermatitis Stellung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 40	1. Patientenrelevanz der Endpunkte EASI 75 und EASI 90 sowie Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte Das IQWiG zieht für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Symptomatik Hautbild den EASI 100 sowie für den Juckreiz die Operationalisierung WP-NRS = 0 heran. Anmerkung: Für die Systemtherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis gibt es in den Leitlinien derzeit keine Definition eines minimalen Therapieziels [1, 2]. Im Rahmen einer Konsensuskonferenz von einem internationalen Gremium aus Ärzten, Pflegepersonal und Patienten wird als Behandlungsziel nach 6 Monaten für das Hautbild der EASI 75 und für den Juckreiz ein absoluter Score ≤ 4 empfohlen [3]. Auch der G-BA erkennt sowohl ein EASI 75- als auch ein EASI 90-Ansprechen als patientenrelevant an [4]. Die Verbesserung des schlimmsten Juckreizes (WP-NRS) um ≥ 4 Punkte erachtet das IQWiG selbst als wichtigen Endpunkt für Patientinnen und Patienten, die keine vollständige Symptomfreiheit erreichen können (S. 28).	Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch die Ärztin/den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten der Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem/Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine von der Ärztin/vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch die Prüfärztin/den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen. Die Operationalisierung des EASI erfolgt anhand der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 24 jeweils eine Verbesserung des EASI-Scores um 90 % (EASI 90) bzw. 75 % (EASI 75) erreichten.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		
	LEO Pharma vertritt daher die Auffassung, dass die patientenrelevanten Endpunkte EASI 75 und EASI 90 sowie die Verbesserung des schlimmsten Juckreizes um ≥ 4 Punkte für die Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt werden sollten. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Effekte für ein patientenrelevantes Ansprechen (EASI 75, EASI 90, WP-NRS Verbesserung um ≥ 4 Punkte) größer sind als für die vollständige Erscheinungsfreiheit (EASI 100, WP-NRS = 0) vom Symptom.	Eine EASI 75- bzw. EASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Während für den EASI 75 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht, zeigt sich für den Response-Schwellenwert EASI 90 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib. EASI 100 bedeutet eine vollständige Remission der äußerlichen Anzeichen der atopischen Dermatitis (also eine 100 %ige Reduktion des EASI-Ausgangswertes) und wird als patientenrelevant erachtet. In der vorliegenden Studie zeigt sich hinsichtlich des EASI 100 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib.	
S. 40 ff.	2. Sicherheitsprofil Das IQWiG stellt im Rahmen einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen eine Abwägung positiver und negativer Effekte von Upadacitinib im Vergleich zur zVT dar. Anmerkung:	In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei der Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Nachteil für Upadacitinib, welcher jedoch die positiven Ergebnisse nicht in Frage stellt. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UEs sowohl Vorteile (Konjunktivitis und Augenerkrankungen) als auch Nachteile (Infektionen und Akne) von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.	
	Aus Sicht von LEO Pharma sollten im Rahmen einer Gesamtbewertung zum Zusatznutzen von Upadacitinib insbesondere die schwerwiegenden Nebenwirkungen stärker berücksichtigt werden, zumal es sich bei der atopischen Dermatitis	In der Gesamtschau werden insbesondere die positiven Effekte von Upadacitinib auf Juckreiz, EASI 90 und Remission (EASI 100) gegenüber Dupilumab als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das	

Г	Stellunghermer. LLO Fridinia Giribin			
	Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung	
	Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		
		um eine nicht lebensbedrohliche Erkrankung handelt. Das IQWiG macht in der Nutzenbewertung keine Angaben dazu, wie genau letztlich die positiven und negativen Effekte gegeneinander abgewogen wurden.	Ausmaß als beträchtlich eingestuft. Im Rahmen der Nebenwirkungen zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Somit lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von	
		Die unklare Sicherheitslage hinsichtlich der Anwendung von Upadacitinib wurde bereits im Zulassungsprozess diskutiert. Infolgedessen wurde für Upadacitinib die Erstellung einer Informationsbroschüre (Blaue-Hand-Brief) verpflichtender Teil der Zulassung [5]. Die darin gelisteten Risiken umfassen schwere und opportunistische Infektionen (einschließlich Tuberkulose), Herpes zoster, Teratogenität bei Anwendung während der Schwangerschaft, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> , MACE) sowie tiefe Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE). Solche Ereignisse wurden in der für die Nutzenbewertung von Upadacitinib relevanten Studie zwar nicht beobachtet, allerdings muss berücksichtigt werden, dass Patienten und Patientinnen mit Risikofaktoren (z.B. Vorgeschichte eines rezidivierenden Herpes Zoster oder kardiovaskulären Erkrankungen)	Upadacitinib gegenüber Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, ableiten. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Februar 2022): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information de.pdf Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einem Arzt oder einer	
		von den Studien ausgeschlossen waren. Demgemäß sollten vor dem Hintergrund der Chronizität der atopischen Dermatitis auch potentielle Risiken, die erst unter einer kontinuierlichen	Ärztin eingeleitet und überwacht werden, der bzw. die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen verfügt, für die Upadacitinib indiziert ist.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Langzeittherapie in der Versorgungsrealität auftreten können, bedacht werden. Diese könnten sich auch aus Erkenntnissen ergeben, welche kürzlich für den JAK-Inhibitor Tofacitinib gewonnen wurden [6]. Es ist abzuwägen, ob bei der Gesamtschau der Sicherheitsaspekte auch Klasseneffekte berücksichtigt werden sollten.	keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen zeigen, ist ein Absetzen von Upadacitinib in Erwägung zu ziehen.

Literaturverzeichnis

- [1] Werfel T, et al. (2014): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0], AWMF-Registernummer: 013-027. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271 S2k Neurodermitis 2020-06-abgelaufen.pdf [Zugriff: 13.12.2021].
- [2] Werfel T, et al. (2020): Aktualisierung "Systemtherapie bei Neurodermitis" zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k, AWMF-Registernummer: 013-027. URL:
- https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013 D_Dermatologische Ges/013 -027l_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2021-05.pdf [Zugriff: 13.12.2021].
- [3] De Bruin-Weller M, et al. Treat-to-Target in Atopic Dermatitis: An International Consensus on a Set of Core Decision Points for Systemic Therapies. Acta Derm Venereol. 2021 Feb 17;101(2):adv00402. doi: 10.2340/00015555-3751. PMID: 33491094.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Tragende Gründe zum 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. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17 AM-RL-XII Dupilumab D-328 TrG.pdf [Zugriff: 13.12.2021].
- [5] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), RINVOQ® (Upadacitinib) Informationsbroschüre für Ärzte. URL:
- https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/upadacitinib-rinvoq-aerzte.pdf? blob=publicationFile [Zugriff: 13.12.2021]
- [6] Food and Drug Administration, Drug Safety Communication, Stand: 01. September 2021. URL: https://www.fda.gov/media/151936/download [Zugriff: 13.12.2021]

5.5 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH

Datum	21.Dezember 2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib/Rinvoq (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre) - 2021-09-01-D-712
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Almirall Hermal GmbH (Almirall) erforscht und vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation atopische Dermatitis und nimmt zum Verfahren Upadacitinib - 2021-09-01-D-712 in der Indikation atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre Stellung.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der eingeschlossenen Zielpopulation	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Das Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel Rinvoq® mit dem Wirkstoff Upadacitinib lautet: "RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen." [1]	
Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Upadacitinib ist wie folgt definiert:	
Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommen, ist	
Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)"	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
Aligemente Alimerkung	
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Indikation von Dupilumab, als Dupixent® in Deutschland verfügbar, lautet:	
"Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen." [2]	
Es bleibt festzustellen, dass sich die Indikationen beider Wirkstoffe entsprechen, d.h. sie sind angezeigt bei Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	
Die Definition der Zielpopulation der zVT entspricht allerdings nur eingeschränkt dieser Indikation: die Zielpopulation wird durch die Formulierung "die für eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie in Betracht kommen" offenbar anders definiert. Diese Einschränkung bewirkt im Rahmen der Nutzenbewertung auch eine Einschränkung in der Größe der Zielpopulation. ([3], Kap 3.1.3.)	
Aus Sicht von Almirall ist eine Einschränkung der Zielpopulation im Rahmen der zVT-Definition nicht mehr zeitgemäß.	Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Die mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis stellt eine schwerwiegende chronisch entzündliche Erkrankung mit relevanter Komorbidität dar. Die atopische Dermatitis ist eine systemische Erkrankung, die Kontrolle systemischer Inflammation und der	Für die vorliegende Nutzenbewertung werden erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Upadacitinib als kontinuierliche Therapie angewendet wird und folglich nur bei

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung

Hautsymptome ist daher ein wichtiges therapeutisches Ziel. Krankheitsschübe sind schwer zu antizipieren und können schnell progredient verlaufen. Die Schubfrequenz ist mit der Schwere der atopischen Dermatitis eng verbunden. Daher ist bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eine kontinuierliche Therapie geboten [4].

In der Aktualisierung der S2k-Leitlinie "Systemtherapie bei Neurodermitis" [5] wird dargelegt, dass Dupilumab dann für die Behandlung mittelschwer bis schwer ausgeprägter Neurodermitis indiziert ist, wenn diese mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelbar ist.

Da mit den modernen Biologika erstmals Medikamente zur Verfügung stehen, die bei mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis, die als chronische Erkrankung definiert ist, dauerhaft eingesetzt werden können, ist die Einschränkung auf Patienten, die für eine dauerhaft/kontinuierliche Anwendung in Betracht kommen, obsolet. Bis zur Einführung der Biologika standen nur systemische Wirkstoffe zur Verfügung, deren Nutzen/Risiko-Profil einen dauerhaften Einsatz nicht erlaubt haben bzw. heute erlauben. Diese werden daher auch im Versorgungsalltag gemäß den Aussagen der klinischen Experten zunehmend eine untergeordnete Rolle spielen [6].

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Erwachsenen und Jugendlichen infrage kommt, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.

Bei Patientinnen und Patienten, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, stellt Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Der IQWiG-Bericht stellt fest, dass die Populationsangaben durch den Hersteller überschätzt seien, da sich unter der hergeleiteten Population Patienten befänden, für die eine kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt sei. Da die Empfehlung der S2k-Leitlinie für Dupilumab Patienten umfasst, die mit Topika nicht ausreichend kontrolliert werden können und die Indikation für Upadacitinib gleichlautend ist, ist diese Einschränkung wie zuvor ausgeführt obsolet und daher eine Überschätzung der Zielpopulation damit nicht begründbar. Angesichts der im Februar 2021 im "Neurodermitisreport" in der dortigen Tabelle 2 prognostizierten rund 287 000 schwer betroffenen Erwachsenen ist eher von einer Unter- statt Überschätzung der Patientenzahl auszugehen [7]. Diese Tatsache wird auch durch Experten in anderen Verfahren im gleichen Indikationsgebiet gestützt, welche nach der Analyse von entsprechenden Versicherungsdaten die bisherigen Annahmen	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten aus den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab im Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugrunde gelegt.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	bzgl. der Populationsgröße als konservativ einschätzen und von einer Vervierfachung der Zahlen ausgehen [8]. Auch wenn sich die	
	Zielpopulation in dem aktuellen Verfahren zu Upadacitinib aus zwei	
	Populationen zusammensetzt (erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis,	
	für die eine systemische Therapie infrage kommt und jugendlichen	
	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine	
	systemische Therapie infrage kommt) schließt eine so deutliche	
	Steigerung der Patientenzahlen eine populationsübergreifende	
	Überschätzung der zugrundeliegenden Daten grundlegend aus.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Die Anmerkung, die Zielpopulation sei eher überschätzt, ist zu	
	streichen. Die Angaben sollten als "unsicher und eher	
	unterschätzt" eingestuft werden, da die Daten nur auf Patienten beruhen, bei denen in der Versorgung eine entsprechendes	
	Verordnungsmuster detektiert wurde.	

Literaturverzeichnis

- 1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2021). RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: September 2021. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 2. Sanofi Genzyme (2021). Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juli 2021. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: www.rote-liste.de.
- 3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021). IQWiG-Berichte Nr. 1245 Upadacitinib (atopische Dermatitis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 29.12.2021. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4954/2021-07-15 Nutzenbewertung-IQWiG Tralokinumab D-710.pdf.
- 4. Silverberg J. I. (2019). Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology;123(2):144-51.
- 5. Werfel T., Heratizadeh A., Aberer W., et al. (2021). Update "Systemic treatment of atopic dermatitis" of the S2k-guideline on atopic dermatitis. J Dtsch Dermatol Ges;19(1):151-68.
- 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V Wirkstoff Baricitinib (D-599). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 23. März 2021 von 10:00 Uhr bis 11:13 Uhr Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-608/2021-03-23 Wortprotokoll Baricitinib D-599.pdf.
- 7. Augustin M Glaeske G, Hagenström K (2021). Neurodermitisreport: Prävention, Versorgung und Innovation. [Zugriff: 01.11.2021]. URL: https://www.tk.de/resource/blob/2099726/179615dc18521208dce8c3c1992e776a/neurodermitisreport-2021-langfassung-data.pdf.
- 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V Wirkstoff Tralokinumab (D-710). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 22. November 2021 von 13:11 Uhr bis 13:35 Uhr Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-717/2021-11-22 Wortprotokoll Tralokinumab D-710.pdf.

Datum	22.12.2021	
Stellungnahme zu	Upadacitinib / Rinvoq® (2021-09-01-D-712)	
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Upadacitinib in der Behandlung der atopischen Dermatitis als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	
 Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac, Trexject[®]) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigpen [1] [2] [3] [4] [5]. 		
Die vorgenannten Wirkstoffe bzw. Arzneimittel werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG [6] [7] [8] [9] und direkt oder als "systemische Therapie" indirekt in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [10] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [11] angeführt.		
2) Der Wirkstoff Methotrexat wird weltweit zur Behandlung von atopischer Dermatitis eingesetzt [12] [13] [14], ist in den deutschen und europäischen Behandlungsleitlinien angeführt [15] [16] [17] sowie Bestandteil der systemischen Vor- und Rescue-Therapien der durch den pharmazeutischen Hersteller vorgelegten Studien [9].	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung unter 4) verwiesen.	
3) Das in der europäischen und nationalen Leitlinie dargestellte Stufenschema der Behandlung der Neurodermitis [15] [16] empfiehlt in Stufe 4 eine systemische immunmodulierende Therapie und führt beispielhaft Ciclosporin an.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung unter 4) verwiesen.	

Allgemeine Anme	erkung			Ergebnis nach Prüfung
			(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Stufe 4: Persistierende, sausgeprägte Ekzeme, die mit Maßnahmen alle ausreichend ber sind	zeme oder topischen eine nicht	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + Systemische immunmodulierende Therapie (mit Dupilumab oder Ciclosporin oder ggf. off label Therapeutika)*	
	Stufe 3: Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + höher potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren**		+ potente topische ortikosteroide und/oder topische	
Stufe 2: Leichte Ekzeme Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + Niedriger potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ****		ite topische Glukokortikosteroide		
Stufe 1:	Topical	ha Rasietharan	oio.	
Trockene Haut				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Beispielhaft heißt jedoch mitnichten ausschließlich. Die therapeutische Versorgungsrealität ist hingegen mit folgendem Zitat wirklichkeitsnäher beschrieben: "Cyclosporine and methotrexate are the two preferred first-line immunosuppressive treatments in atopic dermatitis." [18]	
Daher ist nach Einschätzung von Medac und nach den aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften unabdingbar, dass ein Nutzenbewertungsverfahren zur Behandlung der atopischen Dermatitis eine angemessene Darstellung und Bewertung des Wirkstoffes Methotrexat beinhaltet.	
4) Medac hätte sich sowohl von AbbVie als auch vom G-BA und IQWiG eine Auseinandersetzung mit folgender therapeutischen Einschätzung erhofft: "When topical treatment and phototherapy fail, systemic immunosuppressive therapies are required. The most widely used agents are ciclosporin, azathioprine, methotrexate, and mycophenolate mofetil. With the exception of ciclosporin, which is licensed for short-term treatment of severe refractory atopic dermatitis in many European countries, these agents are used off-label." [19] Leider können wir hierzu wenig bis nichts finden, so dass die bisher in diesem Verfahren vorgelegten Unterlagen keine sachgerechte Hilfe für Patienten wie die sie behandelnden Ärzte bietet.	Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA: Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:
	1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
	3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
	4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
	Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.
6) Medac bedauert, dass weder der pharmazeutische Unternehmer noch das IQWiG einen indirekten Vergleich oder eine Netzwerkanalyse vorgelegt haben wie DRUCKER et al. [20].	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung unter 4) verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel Juli 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject[®] 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [6] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Upadacitinib / Rinvoq®. Modul 1, o.O. 2021
- [7] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Upadacitinib / Rinvoq®. Modul 2, o.O. 2021
- [8] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Upadacitinib / Rinvoq®. Modul 3A, o.O. 2021
- [9] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Upadacitinib / Rinvog®. Modul 4A, o.O. 2021
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2021-B-182-z Upadacitinib, o.O. 2021
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Upadacitinib (atopische Dermatitis) Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2021 (= IQWiG-Berichte Nr. 1245)
- [12] Deleuran M & Vestergaard C, Therapie der schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, JDDG 2012;10:399-406
- [13] Reich K et al., Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. J Dtsch Dermatol Ges. 2012;10:363-370
- [14] Warren RB et al., British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. Br J Dermatol. 2016;175:23-44
- [15] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Werfel T et al.), Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k, Aktualisierung Systemtherapie: 02/2020, o.O. 2021
- [16] Wollenberg A 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

- [17] Wollenberg A 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
- [18] Law Ping Man S et al., Drug survival and postdrug survival of first-line immunosuppressive treatments for atopic dermatitis: comparison between methotrexate and cyclosporine. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb 14. [Epub ahead of print]
- [19] Weidinger S & Novak N., Atopic dermatitis. Lancet 2016;387:1109-1122
- [20] Drucker AM et al., Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020;156:659–667

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Rinvoq)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
	Hausvogteiplatz 13
	10117 Berlin
	Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2021 eine Nutzenbewertung zu Upadacitinib (Rinvoq) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht. Upadacitinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI) fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für Erwachsene, für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzenbei Frauen und einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen bei Männern. Die Bewertung ergibt sich aus einer Abwägung der Vorteile bei der Morbidität sowie der positiven und negativen Effekte bei Nebenwirkungen. Für die Erwachsenen, für die 15 mg die geeignete Dosis darstellt, sowie für Jugendliche (12-17 Jahre) sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Für die Dosierung von 15 mg lägen	
ein Zusatznutzen nicht belegt. Für die Dosierung von 15 mg lägen demnach keine Daten vor. Für die Jugendlichen folgt das IQWiG nicht dem Evidenztransfer. Der Hersteller beansprucht im Dossier insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.	
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung

Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt "Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers" dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.

Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den "Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie". Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das **IQWiG** offenkundig Einschränkungen ist somit mit Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Upadacitinib nicht abgestellt.

¹Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungheimier. Via – Verband forschender Arzheimittemersteller e.v.	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	
Anerkennung des Evidenztransfers Festzustellen ist, dass mit Upadacitinib wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Teilanwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Das IQWiG hat bislang nahezu jeden Evidenztransfer für die pädiatrischen Patienten abgelehnt. Die Vorgehensweise des IQWiG steht damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen	Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation (Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen) keine geeigneten Daten vor, da in der Studie Heads-Up keine Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. Für Jugendliche ab 12 Jahren ist ausschließlich die niedrigere Dosierung von 15 mg Upadacitinib zugelassen. Da für die 15 mg-Dosierung auch bei Erwachsenen keine direkt vergleichenden Daten im Vergleich zu Dupilumab vorliegen, ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Jugendliche nicht möglich.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie" zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA: Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

A 11	~ ~ .~~	-:	۸	به ام	
ΑII	gem	eme	Anm	erku	mg.

nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: "Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören." Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie" zur Verfügung gestellt werden.

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
- 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)

Datum	21.12.2021	
Stellungnahme zu	Updadacitinib IQWiG Bericht A21-116	
Stellungnahme von	Prof. Dr. Matthias Augustin ¹ und	
	Prof. Dr. Thomas Werfel ² für die	
	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)	
	¹ Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf	
	² Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)	
	Prof. Dr. Diamant Thaçi ³ und	
	Dr. Ralph von Kiedrowski ⁴ für die	
	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	
	³ Institut und Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin,	
	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck ⁴ Dermatologische Spezial– und Schwerpunkt-Praxis Selters	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Dossierbewertung des IQWiG (Auftragsnummer A21-116; Vorgangsnummer D-712) zur Behandlung der Neurodermitis bei Erwachsenen mit Upadacitinib.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Das vorgelegte Nutzendossier zu Upadacitinib betrifft die Versorgung der Neurodermitis in Deutschland. Neurodermitis (auch atopische Dermatitis oder atopisches Ekzem genannt) ist eine in Deutschland häufige chronisch-entzündliche Hautkrankheit, die mit einer erheblichen Krankheitslast, ausgeprägten Einbußen an Lebensqualität und einem potentiell lebenslangen Verlauf einhergeht. Sie weist unter Berücksichtigung von Primar- und Sekundärdatenanalysen eine Jahresprävalenz von etwa 10% bei Kindern und Jugendlichen sowie 1,7% bei Erwachsenen auf ^{1,8, 10} . Somit sind in Deutschland jährlich etwa 1,2 Mio. Erwachsene und 1,3 Mio. Kinder entsprechend 2,5 Mio. Personen pro Jahr betroffen. Die Lebenszeitprävalenz nach Eigenangabe betrug in der DEGS1-Studie 3,5%².	
Nach neueren GKV-Daten des IVDP und der Techniker Krankenversicherung 2021 ³ beträgt die Einjahres-Behandlungsprävalenz der atopischen Dermatitis insgesamt etwa 4,2%, davon 3,3% bei Erwachsenen und 8,4% bei Kindern und Jugendlichen bis 20 Jahren.	

_

¹ Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. Br J Dermatol 2011; 165 (4): 865-873. 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 May;56(5-6):698-706.

³ Augustin M, Glaeske G, Hagenström K. Neurodermitisreport. Prävention, Versorgung und Innovation. Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 2021. PDF-Download unter www.cvderm.de; letzter Zugriff 18.04.2021

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Damit hätten in Deutschland jährlich etwa 2,2 Mio. Erwachsene und 1,4 Mio. Kinder entsprechend 3,6 Mio. Personen pro Jahr eine Behandlungsdiagnose. Unter den 2,2 Mio. Erwachsenen weisen etwa 10-15% und somit mindestens 220.000 Personen eine mittelschwere bis schwere Form der atopischen Dermatitis auf, für die eine Systemtherapie erwogen werden muss.	
Die Einbußen der Lebensqualität sind bei den Betroffenen im Durchschnitt höher als bei den meisten anderen Hautkrankheiten, wie auch bei vielen anderen chronischen internistischen Krankheiten wie Typ 2 Diabetes, Rheuma-Arthritis, Herzkrankheiten oder Hypertonus. So lag der EQ-5D-VAS von Personen mit Neurodermitis in Deutschland bei 63,6± 22,0 und damit weitaus niedriger als bei den meisten anderen chronischen Krankheiten ¹⁴ .	
Signifikante klinische Prädiktoren der eingeschränkten Lebensqualität sind u.a. starker Juckreiz, Befall der sichtbaren Körperareale wie Gesicht und Hände, ausgeprägte Hauttrockenheit, die Ausdehnung der Läsionen, Il sowie Schlafstörungen ⁴ . Weitere signifikante Prädiktoren des Verlustes an Lebensqualität waren nach einer weiteren deutschen Studie neben dem Juckreiz auch der Gesamt-Schweregrad (SCORAD) sowie soziale Ängste, Depressionen, Hilflosigkeit und fehlende Krankheitsbewältigung ⁵ . Auch die Willingness-to-pay	

⁴ Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Kornek T, Purwins S, Augustin M: Willingness to Pay and Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis. Arch Dermatol Res 2014; 306 (3): 279-286. ⁵ Lange S, Zschocke I, Seidenglanz K, Schiffler A, Zoellinger A, Amon U, Augustin M: Predictors of the Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis. Dermatol Psychosom 2000; 1: 66-70.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
(Zahlungsbereitschaft) ist bei Personen mit Neurodermitis höher als bei den anderen vorgenannten Erkrankungen ⁴ .	
Wichtige Bereiche der eingeschränkten Lebensqualität bei Neurodermitis sind das körperliche Befinden (quälender Juckreiz, flächige Ekzeme, chronische Trockenheit der Haut, gestörter Nachtschlaf), die psychische Krankheitslast (signifikante erhöhte Raten an Depression, Angst, Hilflosigkeit), die Einschränkungen der Funktionsfähigkeit in Schule, Alltag und Beruf, die Einbußen an sozialen Kontakten wie auch die Belastungen durch die Therapie selbst (täglicher Therapieaufwand, erlebte oder befürchtete Nebenwirkungen). Neben den Betroffenen sind auch die nahestehenden Personen häufig mit belastest.	
Neben der hohen persönlichen Krankheitslast sind auch die ökonomischen Folgen der Erkrankung mit hohen direkten und Kosten zu nennen ⁶ . Die Belastung des Arbeitslebens ist jeweils signifikant höher als bei nicht Betroffenen ⁷ .	
Über die Ekzemerkrankung hinaus tragen auch eine erhöhte Komorbidität für atopische Erkrankungen sowie die deutlich größere Häufigkeit vonInfektionen der Haut zur Minderung der Lebensqualität	

.

⁶ Mohr N, Naatz M, Zeervi L, Langenbruch A, Bieber T, Werfel T, Wollenberg A, Augustin M: Cost-of-illness of Atopic Dermatitis in Germany: Data from Dermatology Routine Care. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35 (6): 1346-1356.

⁷ Nørreslet LB, Ebbehøj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Jan;32(1):23-38.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bei ^{8,9} . Diese Komorbidität findet sich bereits bei Kindern mit Neurodermitis ¹⁰ und kann zu Komplikationen bis hin zu lebensbedrohlichen Erkrankungen wie dem Eczema herpeticatum führen ¹¹ . Klinische Befunde sprechen dafür, dass das Risiko infektiöser Komplikationen durch eine Kontrolle der kutanen Entzündung vermindert wird. Diese wie auch die kumulierende Krankheitslast legen eine frühzeitige und konsequente Therapie wie auch Prävention nahe ^{12,13} .	(Wild Voill G-BA adsgetuilt)
Aus den vorgenannten hohen Belastungen der Patienten und ihrer Angehörigen sowie den Gefahren einer Krankheitsprogression resultiert ein erheblicher klinischer und psychosozialer Versorgungsbedarf. Die "patient needs" gehen dabei weit über die Abheilung der Hautveränderungen hinaus und betreffen alle Lebensbereiche ^{14,15} . Zur Erfassung des klinischen Schweregrades der Neurodermitis werden verschiedene Scores eingesetzt, von denen am häufigsten der EASI ¹⁶ und	

⁸ Radtke MA, Schaefer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M: Prevalence and Comorbidities in Adults with Psoriasis Compared to Atopic Eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31 (1): 151-157.

⁹ Zander N, Augustin M, Reinert R, Schäfer I: Atopic Dermatitis Shows Significant Cutaneous Comorbidity: Results from Large-scale Investigations in the Working Population. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34 (1): 135-141.

¹⁰ Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, Jacobi A: Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. Dermatology 2015; 231: 35-40.

¹¹ Wetzel S, Wollenberg A. Eczema herpeticatum. Hautarzt. 2004 Jul;55(7):646-52.

¹² Sampogna F. Life course impairment and quality of life over time. Curr Probl Dermatol. 2013;44:47-51.

¹³ Augustin M: Cumulative Life Course Impairment: Identifying Patients at Risk, in: Kimball AB, Linder MD, Itin P, Jemec G (Hrsgg.): Dermatological Diseases and Cumulative Life Course Impairment. (Current Problems in Dermatology, Vol. 44). Basel: Karger Verlag 2013: 74-81.

¹⁴ Steinke S, Langenbruch A, Ständer S, Franzke N, Augustin M: Therapeutic Benefits in Atopic Dermatitis Care from the Patients' Perspective. Results of the German National Health Care Study 'Atopic Health'. Dermatology 2014; 1 (4): 358-364.

¹⁵ Augustin M, Langenbruch A, Blome C, Gutknecht M, Werfel T, Ständer S, Steinke S, Kirsten N, Silva Nd and Sommer R: Characterizing Treatment-related Patient Needs in Atopic Eczema: Insights for Personalised Goal Orientation. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34 (1): 142-152.

¹⁶ Leshem YA et al, British Journal of Dermatology (2015) 172, pp1353–1357 1353.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
der SCORAD ¹⁷ verwendet werden. Ein gleichlautender internationaler Standard wurde hier bisher nicht entwickelt ¹⁸ . Auch für die Erfassung der Lebensqualität bei Neurodermitis stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung ¹⁹ . Am häufigsten wird hier der Dermatology Life Quality Index (DLQI) eingesetzt ²⁰ .	
Bei den meisten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis kommt es zu Langzeitverläufen mit unterschiedlichen Verlaufsmustern, die chronisch persistierend, periodisch schubweise oder saisonal sein können. Eine Arzneimitteltherapie ist in den meisten Fällen, eine Basistherapie mit wirkstofffreien Externa praktisch immer notwendig. Standard der Therapie ist die S2K-Leitlinie der AWMF, die letztmals 2020 im Bereich der Systemtherapie aktualisiert wurde ²¹ . In schweren Fällen sind die Krankheitsverläufe nicht mit topischen Therapien oder UV-Licht beherrschbar, so dass Systemtherapeutika indiziert sind. Die Indikationsstellung wurde in der Leitlinie mit einer standardisierten Checkliste konsentiert.	

_

Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. Entwicklungsstufe: S2k, AWMF-Registernummer: 013-027; Erstellungsdatum: 04/2008; Aktualisierung Systemtherapie: 02/2020

¹⁷ Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor R, Hsu DY, Silverberg JI. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2017 Nov;177(5):1316-1321..
¹⁸ Laird M, Lo Sicco K. Defining and Measuring the Scope of Atopic Dermatitis. Adv Exp Med Biol. 2017;1027:93-104.

¹⁹ Blome C, Radtke MA, Eissing L, Augustin M: Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. Am J Clin Dermatol 2016; 17 (2): 163-169.

²⁰ Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K, Amon U: Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitäts-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis [Quality of Life in Skin Diseases: Methodological and Practical Comparison of Different Quality of Life Questionaires in Psoriasis and Atopic Dermatitis]. Hautarzt 1999; 50: 715-722.

²¹ Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M: S2k Guideline on Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis - Short Version. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14 (1): 92-106 Aktualisierte Fassung: Thomas Werfel,1 Annice Heratizadeh,1 Werner Aberer,2 Frank Ahrens,3 Matthias Augustin,4 Tilo 1 Biedermann,5 Thomas Diepgen,6† Regina Fölster-Holst,7 Julia Kahle,8 Alexander Kapp,1 Katja 2 Nemat,9 Hagen Ott,10 Eva Peters,11 Martin Schlaeger,12 Peter Schmid-Grendelmeier,13 Jochen 3 Schmitt,14 Thomas Schwennesen,15 Doris Staab,16 Claudia Traidl-Hoffmann,17 Ricardo Werner,18 4 Andreas Wollenberg,19 Margitta Worm,20. Aktualisierung "Systemtherapie bei Neurodermitis" zur 1

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bisher stehen für die Langzeittherapie als zugelassene Systemtherapeutika Dupilumab und Baricitinib, seit kurzem auch Tralokinumab und Upadacitinib zur Verfügung. Vormals mußten intervallweise Ciclosporin A und systemische Glukokortikosteroide ²² sowie - im Off-label use - Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolatmofetil oder Methotrexat eingesetzt werden, die z.T. auch heute noch eingesetzt werden. Am häufigsten werden die Systemtherapeutika durch Dermatologen verordnet ²³ .	
Wichtige flankierende Maßnahmen zur Arzneimitteltherapie sind eine individuelle psychosoziale Begleitung der Patienten sowie die Sekundärund Tertiärprävention ²⁴ , welche in einer wissenschaftlichen Leitlinie zur Allergieprävention für atopische Erkrankungen verankert ist ²⁵ . Insbesondere strukturierte Schulungsprogramme haben sich als äußerst hilfreich für die Versorgung bei Kindern und ihren Eltern wie auch bei Erwachsenen erwiesen ^{26,27} .	

.

²² Schmitt J, Schaekel K, Foelster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, Luger T, Meurer M: Prednisolone vs Ciclosporin for Severe Adult Eczema - An Investigator-Initiated Double-Blind Placebo-Controlled Multicentre Trial. Br J Dermatol 2010; 162 (3): 661-668.

²³ Hagenström K, Sauer K, Mohr N, Dettmann M, Glaeske G, Petersen J, Garbe C, Steimle T, Augustin M: Prevalence and Medications of Atopic Dermatitis in Germany. Claims Data Analysis. Clin Epidemiol 2021; 13: 593-602.

²⁴ Zyriax BC, Augustin M, Abeck F, Mohr N, Kirsten N, Langenbruch A: Adherence to Guideline-Oriented Preventive Measures in Patients with Atopic Dermatitis in Germany. Dermatology 2021; [Epub]. DOI: 10.1159/000517019

²⁵ AWMF S3-Leitlinie Allergieprävention. <u>www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-016l_S3_Allergieprävention_2014-07.pdf</u>; letzter Zugriff 04.3.2018

 ²⁶ Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Szczepanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. BMJ. 2006 Apr 22;332(7547):933-8.
 ²⁷ Heratizadeh A, Werfel T, Wollenberg A, Abraham S, Plank-Habibi S, Schnopp C, Sticherling M, Apfelbacher C, Biedermann T, Breuer K, Fell I, Fölster-Holst R, Heine G, Grimm J, Hennighausen L, Kugler C, Reese I, Ring J, Schäkel K, Schmitt J, Seikowski K, von Stebut E, Wagner N, Waßmann-Otto A, Wienke-Graul U, Weisshaar E, Worm M, Gieler U, Kupfer J; Arbeitsgemeinschaft
 Neurodermitisschulung für Erwachsene (ARNE) Study Group. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep;140(3):845-853.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.029. Epub 2017 Feb 24.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Die dermatologische Versorgung der Neurodermitis in Deutschland ist inzwischen gut charakterisiert ²⁸ . Für die Beobachtung der Arzneimitteltherapie unter Alltagsbedingungen wurde ferner das Neurodermitis-Register TREAT gegründet ²⁹ . Bei Neurodermitis der Jugendlichen und Erwachsenen sind vorwiegend Dermatologen und zum Teil Hausärzte, im jungen Kindesalter zum Teil auch noch Kinderärzte die häufigsten Verordner. In den Versorgungstudien AtopicHealth 1 und 2 findet sich eine relevante Anzahl von Patienten mit hohem Bedarf, der mit den bisherigen Therapieoptionen nicht hinreichend gedeckt werden konnte. Lücken in der Versorgung betreffen dabei sowohl den Einsatz von Systemtherapeutika wie auch die erforderlichen Maßnahmen der Prävention und Edukation.	
Die Arzneimittelversorgung weist in Deutschland erhebliche regionale Disparitäten auf und ist insgesamt sehr heterogen. Aus allen Schriften wie auch aus den patientenbezogenen Studien geht hervor, dass ein hochgradiger Bedarf nach wirksamen, innovativen Therapieoptionen besteht ⁴⁴ . Angesichts der hohen chronischen Belastung vieler Patienten mit Neurodermitis sowie einer Vielzahl von bisher nur unzureichend gedeckten "patient needs" besteht bei den schwereren Formen ein erheblicher Bedarf nach wirksamen, zugelassenen systemischen	

_

²⁸ Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M: 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.

²⁹ Schmitt J, Abraham S, Trautmann F, Stephan V, Fölster-Holst R, Homey B, Bieber T, Novak N, Sticherling M, Augustin M, Kleinheinz A, Elsner P, Weidinger S, Werfel T: Einsatz und Wirksamkeit von Systemtherapien bei Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis: Erste Ergebnisse des deutschen Neurodermitis-Registers TREATgermany [Usage and Effectiveness of Systemic Treatments in Adults with Severe Atopic Eczema: First Results of the German Atopic Eczema Registry Treatgermany]. J Dtsch Dermatol Ges 2017; 15 (1): 49-59.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapeutika. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft begrüßt daher die Entwicklung neuer Wirkstoffe, von denen der JAK-1 Inhibitor Upadacitinib nunmehr als weiteres in die Versorgung gelangt ist. Es ist zu erwarten, dass der Einsatz von Arzneimittelinnovationen die bislang eher unzureichende Versorgungsqualität ³⁰ verbessern wird, wie dies bei anderen chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen wie z.B. Psoriasis bundesweit beobachtet wurde ³¹ .	
Vor diesem Hintergrund nehmen Prof. Dr. Augustin, Prof. Dr. Werfel, Prof. Dr. Thaçi und Dr. von Kiedrowski für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft bzw. die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) gemeinsam zur Upadacitinib-Dossierbewertung des IQWiG vom 01.09.2021 Stellung.	

³⁰ Steinke S, Beikert FC, Langenbruch A, Fölster-Holst R, Ring J, Schmitt J, Werfel T, Hintzen S, Franzke N, Augustin M: Measurement of Healthcare Quality in Atopic Dermatitis – Development and Application of a Set of Quality Indicators. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32 (12): 2237-2243.

³¹ Langenbruch A, Mohr N, Abeck F, Schmitt J, Ständer S, Werfel T, Thaçi D, Weidinger S, Augustin M: Qualität der dermatologischen Versorgung von Neurodermitis in Deutschland – keine Verbesserung der Indikatoren nach 10 Jahren. Hautarzt 2021; [Epub]. DOI: 10.1007/s00105-021-04885-3.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
3	Zitat: Zur ZVT: "Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)."	Die Ausführungen der Stellungnehmer werden zur Kenntnis genommen.
	Stellungnahme: Die zeichnenden Experten folgen der Entscheidung des GBA zur ZVT.	
3	Zitat: Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. ""	Atopische Dermatitis stellt eine chronische Erkrankung dar. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen regelhaft erforderlich.
	Stellungnahme: Wie bereits in vorausgehenden Stellungnahmen ausgeführt, halten Experten eine Studiendauer auch von unter 24 Wochen für aussagekräftig zur Einschätzung von Nutzen, Wirksamkeit,	
	Verträglichkeit und Sicherheit systemischer Arzneimittel bei atopischer Dermatitis.	

4	Zitat: "In der vorliegenden Datenkonstellation ist ein Evidenztransfer auf jugendliche Patientinnen und Patienten jedoch nicht möglich Stellungnahme: Nach Daten aus kontrollierten Studien über 16 Wochen für 15mg/d bei Jugendlichen gibt es keine Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheitsprofil im Vergleich zu Erwachsenen. Für 30mg/d liegen für Jugendliche formal keine Daten vor, eine Übertragbarkeit von Erwachsenen ist wahrscheinlich, muss aber formal gezeigt werden, siehe auch 9.	Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine geeigneten Daten vor, da in der Studie Heads-Up keine Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. Für Jugendliche ab 12 Jahren ist ausschließlich die niedrigere Dosierung von 15 mg Upadacitinib zugelassen. Da für die 15 mg-Dosierung auch bei Erwachsenen keine direkt vergleichenden Daten im Vergleich zu Dupilumab vorliegen, ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Jugendliche nicht möglich.
6	Zitat: "Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft. Stellungnahme: Die Unterzeichnenden teilen diese Auffassung nicht und sehen das Verzerrungspotential für ebenfalls gering an.	Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie, in der alle Erwachsenen über 24 Wochen behandelt wurden. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die vorliegende Studie als niedrig eingestuft. Gemäß Zulassung ist für Upadacitinib eine Dosisreduktion von 30 mg auf 15 mg möglich. In der Studie Heads-Up war eine Dosisreduktion auf 15 mg Upadacitinib bei adäquatem Ansprechen nicht vorgesehen, so dass hierfür keine geeigneten Daten vorliegen und Unsicherheiten bzgl. der Vergleichbarkeit zur Versorgungspraxis resultieren. Insgesamt wird für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

6	Zitat: "Einstufung des Zusatznutzens in den Endpunkten EASI 100, WP-NRS 0 und HN-PGIS 0). Stellungnahme: Die Unterzeichnenden stimmen der Ausweisung eines Zusatznutzens für Upadacitinib bei diesen Endpunkten zu.	In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Erwachsene, für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, jeweils in den Endpunkten EASI-Verbesserung um 90 % (EASI 90), Remission (EASI 100), Juckreiz (WP-NRS 0 und Verbesserung um ≥ 4 Punkte) und patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS 0) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. [] In der Gesamtschau werden insbesondere die positiven Effekte von Upadacitinib auf Juckreiz, EASI 90 und Remission (EASI 100) gegenüber Dupilumab als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß als beträchtlich eingestuft. Im Rahmen der Nebenwirkungen zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.
		Somit lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, ableiten.
6	Zitat: "In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie Heads-Up keine Endpunkte erhoben"	Die Ausführungen der Stellungnehmer werden zur Kenntnis genommen. In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Damit stehen keine Daten zur Lebensqualität für die Nutzenbewertung zur Verfügung.
	Stellungnahme: Die Unterzeichnenden halten es für ein starkes Versäumnis, wenn in einer klinischen Studie zur atopischen Dermatitis keine expliziten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden. Es ist ein internationaler Standard, hier mindestens ein validiertes Instrument einzusetzen, in der Regel den Dermatology Life Quality Index ¹ . Die Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden durch klinische Parameter nicht hinreichend ersetzt.	

¹ Thoas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, Simpson E, Spuls PI, Gerbens LAA, Williams HC, Schmitt J, Gabes M, Howells L, Stuart BL, Grinich E, Pawlitschek T, Burton T, Howie L, Gadkari A, Eckert L, Ebata T, Boers M, Saeki H, Nakahara T, Katoh N. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting. Br J Dermatol. 2020 Nov 11. doi: 10.1111/bjd.19673.

Zitat: 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.

Stellungnahme: Den Unterzeichnern erschließt es sich nicht,

Stellungnahme: Den Unterzeichnern erschließt es sich nicht, warum hier eine Effektmodifikation durch das Geschlecht beansprucht wird. Die geringe Fallzahl schwerer UEs sowie deren Relevanz, fern die inverse Verteilung der SUEs in der Kontrollgruppe erlauben keine entsprechende Schlussfolgerung.

Zitat: 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 ...

9

Stellungnahme: Ein Evidenztransfer aus Daten zur 30 mg-Dosierung auf eine 15 mg-Dosierung ist grundsätzlich nicht geboten. Bei gleicher Dosierung hingegen würden wir einen Evidenztransfer von Daten Erwachsener auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren hingegen für grundsätzlich geeignet halten. Es zeigt sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Nachteil von Upadacitinib.

Darüber hinaus liegt für die schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt bei Frauen ein statistisch signifikanter Nachteil für Upadacitinib, während sich bei Männern kein Unterschied zeigt. Die Gesamtrate an schweren UEs ist der einzige Endpunkt, für den diese Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht zu beobachten ist. Diese geschlechterspezifischen Effekte wurden in der klinischen Praxis nicht beobachtet. Daher wird die Effektmodifikation für die Nutzenbewertung nicht weiter herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation (Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen) keine geeigneten Daten vor, da in der Studie Heads-Up keine Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. Für Jugendliche ab 12 Jahren ist ausschließlich die niedrigere Dosierung von 15 mg Upadacitinib zugelassen. Da für die 15 mg-Dosierung auch bei Erwachsenen keine direkt vergleichenden Daten im Vergleich zu Dupilumab vorliegen, ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Jugendliche nicht möglich.

Zitat: Erwachsene, für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt:

Frauen: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Männer: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Stellungnahme: Die Unterscheidung zwischen Frauen und Männern ist hier nicht sachgerecht, vgl. Ausführungen oben. Bei beiden Geschlechtern sollte Upadacitinib ein erheblicher Zusatznutzen zugeschrieben werden.

Der Nutzenbewertung liegt die randomisierte kontrollierte Studie Heads-Up zugrunde, in der Upadacitinib in der 30 mg-Dosierung mit Dupilumab verglichen wird. Die Studienpopulation umfasst Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Erwachsene, für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, jeweils in den Endpunkten EASI-Verbesserung um 90 % (EASI 90), Remission (EASI 100), Juckreiz (WP-NRS 0 und Verbesserung um ≥ 4 Punkte) und patientenberichtete Symptomatik (HN-PGIS 0) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib gegenüber Dupilumab. In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Damit stehen keine Daten zur Lebensqualität für die Nutzenbewertung zur Verfügung. In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei der Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Nachteil für Upadacitinib, welcher jedoch die positiven Ergebnisse nicht in Frage stellt. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UEs sowohl Vorteile (Konjunktivitis und Augenerkrankungen) als auch Nachteile (Infektionen und Akne) von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

In der Gesamtschau werden insbesondere die positiven Effekte von Upadacitinib auf Juckreiz, EASI 90 und Remission (EASI 100) gegenüber Dupilumab als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß als beträchtlich eingestuft. Im Rahmen der Nebenwirkungen zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

	Somit lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab bei Erwachsenen mit	
	mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen und für die 30 mg die geeignete Dosis darstellt, ableiten.	

Zitat: "Die Aktualisierung "Systemtherapie bei Neurodermitis" zur deutschen Leitlinie Neurodermitis [15] enthält die Checkliste "Indikationsstellung zur antientzündlichen systemischen Therapie bei Erwachsenen. …In der europäischen Leitlinie werden hingegen keine stringenten subjektiven Kriterien bezüglich der Indikationsstellung zur systemischen Therapie gefordert [16,17]"

Stellungnahme: Die Unterzeichnenden sind Autoren dieser Checkliste. Die darin formulierte Bedingung, dass zur Indikationsstellung einer Systemtherapie ein nachweisbarer subjektiver Leidensdruck notwendig ist, ist in der Leitliniengruppe einvernehmlich unter den Experten inklusive der Patientenvertretungen und auf der Basis evidenter Daten konsentiert worden. Diese Kriterien können in Deutschland als explizite Empfehlung angesehen werden. Bei dem deutschen Leitlinien-Konsens wurde die Diktion der europäischen Leitlinie zum Stufenschema und zur Definition des Schweregrades präzisiert. Auch letztere erwähnt nämlich implizit die notwendige Erfassung patientenberichteter Endpunkte durch das Zitat der HOME-Initiative (Schmitt J, Spuls P, Boers Met al. Towards global consensus on outcomemeasures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. Allergy 2012;67: 1111–1117.). Es ist ferner darauf hinzuweisen, dass die hautspezifische Lebensqualität, gemessen mit dem DLQI, einer der konsentierten und validierten Qualitätsindikatoren in der Routineversorgung der atopischen Dermatitis darstellt³⁰. Die mit dem DLQI gemessene Lebensqualität ist ferner ein Kernkriterium der Schweregrad-Definition und Indikationsstellung bei atopischer Dermatitis im "praxisnahen Behandlungspfad"².

Die Ausführungen der Stellungnehmer werden zur Kenntnis genommen.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Damit stehen keine Daten zur Lebensqualität für die Nutzenbewertung zur Verfügung.

27	Zitat: "Der EASI 90 und der EASI 75 (eine 90%ige beziehungsweise 75%ige Reduktion des EASI-Ausgangswertes [Response]) werden ergänzend dargestellt." Stellungnahme: "EASI90 und EASI75 sind eigenständig valide und patientenrelevante Endpunkte, die einer eigenen Betrachtung bedürfen."	Die Operationalisierung des EASI erfolgt anhand der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 24 jeweils eine Verbesserung des EASI-Scores um 90 % (EASI 90) bzw. 75 % (EASI 75) erreichten. Eine EASI 75- bzw. EASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Während für den EASI 75 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht, zeigt sich für den Response-Schwellenwert EASI 90 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib.
52	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation Stellungnahme: "Wie bereits in den Stellungnahmen zu Dupilumab Baricitinib und Tralokinumab ausgeführt, ist die Größe der Zielpopulation nicht sachgerecht und stellt eine Unterschätzung der aus unserer Sicht bestehenden Patientenpopulation mit einem hohen Bedarf nach Langzeit-Systemtherapie dar. Zu Details verweisen wir auf die genannten Stellungnahmen."	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten aus den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab im Indikationsgebiet mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen ³ und Jugendlichen ⁴ , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugrunde gelegt.

² Kurzen H, von Kiedrowski R, Quist S, Sebastian M, Termeer C. Atopische Dermatitis – Ein praxisnaher Behandlungspfad. Der Deutsche Dermatologe, 11/2020. ³ Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018

⁴ Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Februar 2020

- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Upadacitinib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 10. Januar 2022 von 10:00 Uhr bis 10:43 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

Angemeldete Teilnehmende der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:

Frau Dr. Claes

Frau Dr. Sternberg

Frau Dr. Lupp

Frau Sellenthin

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG):

Herr Prof. Dr. Augustin

Herr Prof. Dr. Thaci

Herr Dr. von Kiedrowski

Herr Prof. Dr. Werfel

Angemeldete Teilnehmende der Firma Novartis Pharma GmbH:

Frau PD Dr. Bucher Cavalcanti

Frau Dr. Figueroa

Angemeldete Teilnehmende der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:

Herr Dr. Schnitzer

Frau Dr. Scheumann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **LEO Pharma GmbH**:

Herr Dr. Macheleidt

Frau Dr. Link

Angemeldete Teilnehmende der Firma Almirall Hermal GmbH:

Herr Dr. Diemert

Herr Dr. Dykukha

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH**:

Herr Bahr

Angemeldeter Teilnehmender für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich wünsche Ihnen noch ein gutes neues Jahr. Wir müssen heute pünktlich beginnen, weil wir insgesamt acht Anhörungen haben. Deshalb ist es gut, dass wir am Anfang sofort im Zeitplan bleiben. Erste Anhörung heute: Neues Anwendungsgebiet von Upadacitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November des vergangenen Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer AbbVie, als weitere pharmazeutische Unternehmer Almirall, LEO Pharma, Medac, Novartis und Sanofi, von den Fachgesellschaften die Deutsche Dermatologische Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder lästigerweise die Anwesenheit kontrollieren, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten zugeschaltet sein zum einen Frau Dr. Claes, Frau Dr. Sternberg, Frau Dr. Lupp und Frau Sellenthin, für die DDG Herr Professor Dr. Augustin, Herr Professor Dr. Thaci – fehlt noch, mache ich mal ein Fragezeichen –, Herr Dr. von Kiedrowski

(Professor Dr. Augustin, DDG: Herr Thaci ist gerade dazugekommen!)

– okay, Herrn Thaci, haben wir, dann mache ich bei Herrn Kiedrowski ein Fragezeichen –, Herr Professor Dr. Werfel, für Novartis Frau PD Dr. Bucher Cavalcanti und Frau Dr. Figueroa, für Sanofi Herr Dr. Schnitzer und Frau Dr. Scheumann, für LEO Pharma Herr Dr. Macheleidt und Frau Dr. Link, Herr Dr. Diemert und Herr Dr. Dykukha für Almirall, Herr Bahr für Medac sowie Herr Dr. Rasch für den vfa. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Dann frage ich noch einmal nach Herrn Kiedrowski.

(Herr Dr. von Kiedrowski: Der ist anwesend!)

Guten Morgen! – Dann haben wir Sie alle an Bord. Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht einleitend die wesentlichen Punkte zu adressieren, die zum Dossier und zur Dossierbewertung zu sagen sind, und danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für AbbVie? – Frau Dr. Claes, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von uns zunächst einmal ein frohes neues Jahr. Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, dass wir heute wieder zu Upadacitinib Stellung nehmen können, diesmal in der atopischen Dermatitis. Bevor wir beginnen, würden wir gerne – Ihre Zustimmung, Herr Professor Hecken, vorausgesetzt – eine kurze Vorstellungsrunde machen. – Mein Name ist Anne-Kathrin Claes, ich leite bei AbbVie das Nutzendossierteam für die immunologischen Arzneimittel im Bereich Marktzugang; damit übergebe ich an meine Kollegin.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Danke schön. – Guten Morgen! Mein Name ist Kati Sternberg, ich bin Statistikerin bei AbbVie, ich leite die Gruppe Statistik in der Nutzenbewertung und bin heute zuständig für alle statistischen und methodischen Fragen. Damit gebe ich weiter an meine Kollegin, Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Guten Morgen! Mein Name ist Wendy Sellenthin, ich habe das Nutzendossier geleitet und bin daher heute für alle Fragen rund um das Dossier zuständig. Damit übergebe ich an meine Kollegin, Frau Lupp.

Frau Dr. Lupp (AbbVie): Vielen Dank, Frau Sellenthin. – Auch von mir einen schönen guten Morgen, und ich wünsche Ihnen ein gesundes neues Jahr. Mein Name ist Corina Lupp. Ich habe am Dossier für die frühe Nutzenbewertung mitgearbeitet und vertrete heute für AbbVie die Medizinabteilung. – Vielen Dank.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Vielen Dank. – Upadacitinib ist bereits seit einigen Jahren in der Versorgung angekommen. Nun kommt eine weitere, inzwischen bereits die vierte Indikation hinzu. Für die mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis ist Upadacitinib für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zugelassen, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Auch für diese Nutzenbewertung haben wir wieder eine direkt vergleichende randomisierte Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, auf die wir gleich zu sprechen kommen. Ich werde heute drei Themen adressieren: 1. die Bedeutung der atopischen Dermatitis, 2. die hohe Wirksamkeit von Upadacitinib, und 3. möchte ich drei Aspekte aus der Nutzenbewertung des IQWiG adressieren.

Zum ersten Punkt: Die atopische Dermatitis ist eine schwerwiegende chronisch entzündliche Hauterkrankung, die oftmals gut sichtbare Hautregionen wie beispielsweise das Gesicht betrifft und dementsprechend zu vielen Einschränkungen im Alltag führt. Ich möchte heute insbesondere auf den unerträglichen Juckreiz, eines der Leidsymptome eingehen, denn diesen empfinden die Betroffenen als besonders belastend. Der Juckreiz ist um ein Vielfaches schwerer, als man es beispielsweise von einem schlimmen entzündeten Mückenstich kennt. Stellen Sie sich vor, Sie sind von Hunderten solchen Mückenstichen übersät; das kommt noch nicht mal annäherungsweise an den Juckreiz heran, unter dem die Betroffenen leiden. Er ist so stark, dass die Betroffenen kaum den Drang unterdrücken können, sich zu kratzen. Sie liegen selbst nachts wach und kratzen sich bis auf das Fleisch blutig. Der Schmerz durch das Kratzen überdeckt kurzfristig den Juckreiz. Auf Dauer verstärkt das Kratzen allerdings die Beschwerden der atopischen Dermatitis. Die Betroffenen finden sich in einem unerträglichen Teufelskreis aus Jucken, Kratzen und neuen Entzündungen der Haut wieder. Unter welchem Leidensdruck die Betroffenen stehen und welche starke Belastung dieser Juckreiz in der atopischen Dermatitis spielt, ist, denke ich, offensichtlich.

Ich komme jetzt auf den zweiten Punkt zu sprechen, wie Upadacitinib diesen Leidensdruck verringern kann. Upadacitinib bietet den Patienten nun die Chance, diesen schweren Juckreiz, die Hautläsionen und damit die schwere Krankheitslast nicht nur deutlich, sondern auch schnell und lang anhaltend zu verbessern. Bereits nach wenigen Tagen berichten Patienten, dass der schwerwiegende Juckreiz bereits spürbar gelindert wurde. Den Patienten steht nun ein Medikament zur Verfügung, das den Juckreiz nicht nur etwas lindern, sondern stoppen kann. Damit kann der belastende Teufelskreis aus Juckreiz, Kratzen und Entzündungen endlich durchbrochen werden. Das ist für die Patienten eine enorme Erleichterung.

Die sehr hohe Wirksamkeit sowie die deutliche Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Dupilumab demonstriert Upadacitinib in einer direkt vergleichenden Studie. So zeigen die Daten, dass der Juckreiz bei dreimal so vielen Patienten unter Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab komplett abgeklungen war. Auch die Hautläsionen wurden unter der Therapie mit Upadacitinib deutlich verbessert. Upadacitinib ermöglichte im Vergleich zu Dupilumab doppelt so vielen Patienten sogar eine vollständige erscheinungsfreie Haut. Für den Patienten bietet diese hohe Wirksamkeit eine neu gewonnene Freiheit: Ihr Alltag wird nicht mehr von dem quälenden Juckreiz und der Erkrankung dominiert. Upadacitinib zeigt somit einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Dupilumab.

Zum Ende komme ich noch auf zwei Aspekte aus der Nutzenbewertung zu sprechen. Den erheblichen Zusatznutzen in der Wirksamkeit sieht auch das IQWiG. Bei der Aussage zum Zusatznutzen hat das IQWiG jedoch eine Unterscheidung nach der Dosierung vorgenommen. Diese Ansicht teilen wir nicht. Für die hier zu bewertende Patientenpopulation sind beide Dosierungen gleichermaßen zugelassen und zeigen eine hohe Wirksamkeit sowie eine Überlegenheit gegen Dupilumab. Um dies zu unterstreichen, haben wir in unserer

Stellungnahme ergänzende Daten zur 15-mg-Dosis gegenüber Dupilumab vorgelegt. Die Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber Dupilumab zeigt sich für die 15-mg-Dosierung genauso wie bei der 30-mg-Dosierung. Für beide Dosierungen ist ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt Juckreiz vorhanden. Daher ist ein Zusatznutzen für alle Erwachsenen, unabhängig von der Dosierung und entsprechend für die Jugendlichen abzuleiten.

Nun gehe ich auf den zweiten Punkt aus der Nutzenbewertung ein. Das IQWiG leitet bei Frauen aufgrund seiner Interpretation der schweren unerwünschten Ereignisse einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu einem erheblichen Zusatznutzen bei Männern ab. Die Interpretation der Daten teilen wir nicht. In der vorliegenden Datensituation lässt sich für den statistischen Unterschied bei der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse keine eindeutige Patientenrelevanz erkennen. Entsprechend liegen keine Gründe vor, die eine Herabstufung des Zusatznutzens für Frauen durch die erheblichen Vorteile in der Symptomatik rechtfertigen.

Damit komme ich zum Ende. Upadacitinib bietet in beiden Dosierungen gegenüber Dupilumab einen erheblichen Mehrwert für die Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis. Insbesondere bei den Leidsymptomen Juckreiz und den Hautläsionen profitieren die Patienten durch Upadacitinib von einer bisher noch nicht erreichten großen Verbesserung, nämlich Symptomfreiheit. Auf der Grundlage dieser Daten lässt sich für Upadacitinib für alle Patienten im Anwendungsgebiet ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die anschließende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Claes, für diese Einführung. Ich hätte daran anknüpfend sofort die erste Frage an die Kliniker. Sie sind darauf eingegangen, Frau Dr. Claes, dass das IQWiG einen Unterschied zwischen Frauen und Männern sieht. Deshalb die erste Frage an die Kliniker: Gibt es Hinweise auf Besonderheiten bei der Anwendung bei Frauen aus der klinischen Praxis, insbesondere das Sicherheitsprofil adressierend, wo das IQWiG bei Frauen Probleme sieht, die bei Männern in dieser Form nicht auftreten?

Zweiter Punkt, weil wir hier eine Zulassung für Patienten ab 12 Jahre haben und die Datenlage dünn bis nicht vorhanden ist: Gibt es aus Ihrer Sicht Unterschiede in der Krankheitsausprägung und im Krankheitsverlauf zwischen Jugendlichen und Erwachsenen? Die dritte Frage – auch das hat Frau Dr. Claes adressiert –: Was ist die regelhaft eingesetzte Dosierung bei Erwachsenen in der klinischen Praxis? Das wären drei Fragestellungen, die ich gern vor die Klammer ziehen würde, bevor wir in die Frage-und-Antwort-Runde mit den Bänken und der Patientenvertretung eintreten. – Herr Professor Thaci hat sich als Erster gemeldet und dann Herr Professor Augustin. Bitte schön, Herr Thaci.

Herr Prof. Dr. Thaci (DDG): Vielen herzlichen Dank. — Es geht um die Männer- und Frauendosierung bei allen chronisch entzündlichen Erkrankungen. In den klinischen Studien ist es immer schwieriger, Frauen im gebärfähigen Alter zu rekrutieren. Deshalb haben wir eher ältere Patientinnen, die dann eine schwerwiegende bzw. eine therapierefraktäre Form der atopischen Dermatitis aufweisen. Deshalb ist der Unterschied zwischen Männern und Frauen bei diesen Studien so enorm. Wir dachten, das sei ein Prädiktor. Das stimmt aber nicht, sondern es ist studienspezifisch: Frauen müssen doppelt Barriereschutz betreiben, und das schreckt viele Damen von der Teilnahme an den klinischen Studien ab. Aber sonst ist der Unterschied zwischen Männern und Frauen in den klinischen Studien, aber auch im Praxisalltag, wenn es um das Ansprechen geht, minimal bis kaum vorhanden; es sei denn, dass man diese lang anhaltende Erkrankung und das Alter der Patienten nicht berücksichtigt. Das sehen wir nicht nur bei der atopischen Dermatitis, sondern auch bei den anderen Erkrankungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Thaci. – Herr Augustin, dann Herr Werfel, vielleicht auch noch zu den Unterschieden Krankheitsausprägung, Krankheitsverlauf und Dosierung. – Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wie Sie sagen, drei Fragen. Zu Frage eins stimme ich Herrn Professor Thaci zu. Wir sehen keine unterschiedliche Bewertungsnotwendigkeit in der Nutzenbewertung zwischen Frauen und Männern. Punkt zwei war das Ansprechen bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen. Hier können wir, wenn die Dosierung entsprechend ist, für Jugendliche die Erwachsenendaten weit überwiegend anwendbar machen, allerdings wenn die Dosierung dieselbe ist. Dann noch zum Thema: Wie machen wir das in der Praxis? In der Regel beginnen wir, wenn vom Zulassungstext vorgesehen, in der Altersgruppe 18 bis 64 Jahre, mit 30 mg und bleiben überwiegend bei dieser Dosierung; denn bei Indikationsstellung zur Systemtherapie haben wir es grundsätzlich mit sehr schweren Zuständen der Erkrankung zu tun, und da wären 15 mg nicht ausreichend. 30 mg ist die Standarddosierung, und die wird überwiegend in der Real World beibehalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin. – Herr Professor Werfel.

Herr Prof. Dr. Werfel (DDG): Ich beginne auch mit dem Aspekt Frauen. Wenn ich das richtig verstanden habe, stützt sich das IQWiG im Wesentlichen auf die direkte Vergleichsstudie Dupilumab versus Upadacitinib. Wenn Sie sich das anschauen, dann sind die Fallzahlen sehr gering, und die Nebenwirkungen sind zum Teil solche, die nicht so ganz in das Sicherheitsprofil von Upadacitinib gehören, sodass ein wenig die Sorge besteht, dass das doch ein Zufallsbefund ist. Das ist rein numerisch in der Tabelle 14 des IQWiG-Berichts zu sehen, sodass ich Sorge habe, dass das sozusagen ein Zufallsbefund ist, der hier zuungunsten der Frauen ausgegangen ist. Von der Klinik oder von der Immunologie und meinem Verständnis vom Wirkmechanismus von Upadacitinib finde ich eigentlich keinen plausibel Grund, warum das Risikoprofil bei Frauen anders oder höher sein sollte als bei Männern. Auch bei den Januskinase-Inhibitoren, die wir mittlerweile auch in der Dermatologie kennen, hat sich so ein Unterschied bisher nicht herausgemendelt. – Das zu den Frauen. Ich glaube, das ist der wichtigste Punkt bei dieser Besprechung heute.

Zweitens Jugendliche und Erwachsene: Wenn Sie sich die Studien zu den 15-mg-Dosierungen anschauen, dann gibt es keine Unterschiede zwischen Jugendlichen und Erwachsenen, sowohl was die Wirksamkeit als auch das Sicherheitsprofil angeht, sodass man wirklich guter Hoffnung sein kann, dass sich die Ergebnisse grundsätzlich übertragen lassen. Bei der Dosierung – das ist, glaube ich, schon gesagt worden – fangen wir mit 30 mg bei den schwer Betroffenen an und sehen dann zu, dass wir auf die 15 mg zurückgehen können, wenn sich die Haut gebessert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Werfel. – Herr Dr. von Kiedrowski, bitte.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Ich glaube, zu dem Unterschied, der im klinischen Verlauf oder im Ansprechen zwischen Männern und Frauen dargestellt wurde, ist alles gesagt, das würde ich so bestätigen. Das ist im Krankheitsbild und auch in der Anwendung des Medikaments gleich.

Bei den Kindern habe ich ebenfalls die gleiche Meinung. Der Verlauf der Erkrankung, gerade auch die Symptomscores und die Symptome selbst, also der Juckreiz, Schlafstörungen und das Ekzem sind eigentlich bei den Kindern oder Jugendlichen muss man eigentlich sagen – wir reden bei 12-Jährigen nicht mehr von Kindern, sondern von Adoleszenten –, mit den Erwachsenen gleichzusetzen, auch was die Wirkung des Medikaments in der 15-mg-Dosierung angeht. Zu der Dosis ist das Entscheidende, glaube ich, auch gesagt, wenn es um die Schwere geht. In der täglichen Anwendung im niedergelassenen Bereich, in dem Wirtschaftlichkeit vonseiten der Kostenträger ganz besonders ins Auge gefasst wird, mag es Nuancen geben. Wir reden bei der Neurodermitis grundsätzlich häufig von schwer Betroffenen. Aber es gibt da sicherlich eine gewisse Graduierung in der Schwere des Scores, in der Beeinträchtigung Lebensqualitäts-, Juckreizscores.

Deshalb wäre es denkbar, und so gibt es das Label her, dass man sich von der unteren Grenze her in die Therapie eingliedert, das heißt mit 15 mg anfängt und die 30 mg dann als Steigerungsoption hat. Das wird man sehen. Dafür ist das Medikament insgesamt noch zu frisch auf dem Markt. Aber eigentlich ist es aus meiner Sicht gerade diese therapeutische Option, die ich als Arzt habe, gegebenenfalls mit 30 mg und dann deeskalierend bei gutem Ansprechen oder umgekehrt bei den mittelschweren Fällen mit 15 mg zunächst zu probieren und dann eine Eskalationsebene mit 30 mg zu haben. Beides ist nach dem Label möglich und wird sich letztlich in der täglichen Praxis an der aktuell vorliegenden Schwere messen. Wir reden immer von mittelschwer bis schwer Betroffenen, aber da wissen wir auch alle, dass es Graduierungen gibt. Deshalb glaube ich, dass sich in den nächsten Monaten zeigen wird, mit welchem Therapievorgehen wir bei dem einzelnen Patienten am besten zurechtkommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Jetzt habe ich eine Frage von Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, dann Frau Teupen, PatV. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Guten Morgen. – Mir ist immer noch nicht ganz klar, wie wir die Kinder anhand dieser 30-mg-Daten, die wir für Erwachsene haben, bewerten sollen. Wir haben direkt vergleichende Daten für 30 mg im Vergleich zu Dupilumab und da auch positive Effekte. Mir fällt es etwas schwer, zu verstehen, wie man diese Ergebnisse von 30 mg auf die 15-mg-Kohorte übertragen hat. Vielleicht können mir da die Kliniker helfen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. Wer möchte dazu etwas sagen? – Schweigen im Walde. Frau Bickel, da kann Ihnen keiner helfen. – Frau Sellenthin von AbbVie, zwar keine Klinikerin, aber immerhin vom pharmazeutischen Unternehmer. – Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Wir sehen bei den Erwachsenen für beide Dosierungen eine Überlegenheit gegenüber Dupilumab. Dementsprechend kann der Evidenztransfer von Erwachsenen auf die Jugendlichen übertragen werden. Wie die Kliniker gerade gesagt haben, sehen wir ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei Jugendlichen und Erwachsenen. Wenn wir bei den Erwachsenen den Zusatznutzen unabhängig von der Dosierung ableiten können, können wir diesen Zusatznutzen auf die Jugendlichen übertragen. Deshalb sehen wir für alle Patienten einen erheblichen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Frau Nink.

Frau Nink: Es geht um die Daten, die Sie mit der Stellungnahme vorgelegt haben. Sie haben versucht, einen adjustierten indirekten Vergleich der 15-mg-Dosierung gegenüber Dupilumab über die Brücke 30 mg zu machen. Das ist für einzelne Endpunkte gemacht worden. Ich weiß an der Stelle nicht, wo ich da anfangen soll zu fragen, weil so viele Dinge für diesen adjustierten indirekten Vergleich fehlen. Wir haben keine Ähnlichkeitsprüfung, wir haben keine Homogenitätsprüfung, wir haben auch keine Ergebnisse der Einzelstudien, der Measure-Up-Studien auf der einen Seite und nur eine sehr rudimentäre methodische Beschreibung, keine Subgruppenanalysen und, wie gesagt, nur für einzelne Endpunkte Deshalb möchte ich dem widersprechen, dass der Vorteil der 15-mg-Dosierung für die Erwachsenen gezeigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sternberg von AbbVie.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Sie haben recht, im Rahmen der Stellungnahme war es nur möglich, einen kleinen Teil zu zeigen. Wir beziehen uns bei dem indirekten Vergleich auf Studien, die wir bereits im Dossier dargestellt haben, einmal auf die Hands-Up-Studie und dann auf die beiden Measure-Up-Studien 1 und 2, für die wir die Qualität der Studien in dem Dossier herausgestellt haben – das sind randomisierte kontrollierte verblindete Studien –, sodass wir hier ein niedriges Verzerrungspotenzial sehen. Wir haben in der Kürze der Zeit nur einen Ausdruck an Endpunkten dargestellt, haben allerdings in der Zwischenzeit ein wenig weitergerechnet, sodass wir Ihnen jetzt sagen können, dass wir in der Gesamtheit der Sicherheitsendpunkte keine signifikanten Effekte sehen, das heißt, über alle

Sicherheitsgesamtraten hinweg, sodass wir für die 15 mg ebenfalls davon ausgehen können, dass wir ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil haben, also analog zu den 30 mg.

Für die Wirksamkeitsendpunkte haben wir alle Endpunkte dargestellt, die das IQWiG in seiner Zusatznutzenbewertung für die 30 mg dargestellt hat. Das heißt, wir haben den Juckreiz und die Läsionen dargestellt und entsprechend den 30 mg in der stärksten und strengsten Auslegung, nämlich die vollständige Symptomfreiheit. Wir sehen hier für den Juckreiz – das muss man an dieser Stelle einmal sagen; wir wissen, es ist nur ein indirekter Vergleich, aber wir sehen ganz klare Daten –, dass die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Symptomfreiheit für den Juckreiz für die Upadacitinib-Patienten im Vergleich zu Dupilumab 30 mg doppelt so hoch ist. Von daher können wir hier analog zu den 30 mg auf einen Zusatznutzen schließen und haben damit für beide Dosierungen einen Zusatznutzen gezeigt, sodass wir unabhängig von der Dosierung auf einen Zusatznutzen schließen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sternberg. – Frau Nink, Sie möchten darauf replizieren? Bitte schön, und dann würde ich wieder an Frau Bickel zurückgeben.

Frau Nink: Vielen Dank. – Ich wollte darauf hinweisen, dass wir das überhaupt nicht beurteilen können, weil viele Aspekte fehlen, die man für einen adjustierten indirekten Vergleich braucht, zum Beispiel, weil Sie darauf referenziert haben, dass das im Dossier alles dargestellt sei: Wir haben zum Beispiel für Erwachsene im Dossier keine getrennten Daten nach der Dosis 15 oder 30 mg gehabt. Das ist für die Bewertung eines adjustierten indirekten Vergleichs völlig unzureichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Bickel, Sie waren die Fragestellerin.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Mir ging es um die Einschätzung der Kliniker, ob man wirklich sagen kann, dass man diese Daten der 30 mg auf die der 15 mg übertragen kann – unabhängig von dem Versuch eines indirekten Vergleiches, den der pU gemacht hat. Das wäre eine gute Einschätzung, die ich gerne von den Klinikern hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wir wollen uns dieser Diskussion nicht entziehen, aber Sie haben gemerkt, dass wir etwas zurückhaltend sind, die wenigen Daten zu bewerten, um bei diesem indirekten Vergleich mitzugehen. Wir alle sind der Überzeugung und glauben, dass 15 mg bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren wirksam sind und einen Nutzen haben, aber es gibt einen fehlenden Schritt, um das zeigen zu können; das muss man ehrlicherweise sagen. In praxi sehen wir allerdings auf der anderen Seite in der Versorgung ein gutes Ansprechen und einen hohen Nutzen für die Betroffenen. Nur: Die Datenlage hängt da etwas nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: So hatte ich die Zurückhaltung auch verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hatten auch eine Frage zur Übertragbarkeit. Das hat sich, glaube ich, geklärt. Wir haben noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, die Rationale keine Daten zur Lebensqualität zu erheben. Vielleicht können Sie dazu kurz ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Lupp.

Frau Dr. Lupp (AbbVie): Sehr gerne. – Wir haben für Upadacitinib in der Gesamtschau ein sehr umfassendes Studienprogramm insgesamt vorliegen. Anhand unserer pivotalen Phase-III-Studien sehen wir, dass wir in der Lebensqualität hervorragende Ergebnisse erzielen. Maßgeblich für die Lebensqualität dieser mittelschwer bis schwer betroffenen Patienten sind nun mal die Leidsymptome, die schweren Hautläsionen, der teilweise unerträgliche Juckreiz,

sodass wir denken, dass es unstrittig ist, dass es, wenn man diese Symptome, die Hautläsionen und den Juckreiz, mithilfe einer Therapie mindert oder sogar komplett beseitigt, einen enormen positiven Effekt auf die Lebensqualität ausübt. Wir haben in der direkt vergleichenden Studie, deren Design wir schlank gehalten haben, diese Aspekte untersucht und sehen, dass wir mit Upadacitinib bei doppelt so vielen Patienten einen EASI 100 erreichen, das heißt, eine vollständige Erscheinungsfreiheit der Haut, was bei diesen Patienten sehr schwer erreichbar ist. Wir sehen, dass wir mit Upadacitinib im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei dreimal so vielen Patienten den Juckreiz vollkommen beseitigen können. Wir zeigen hier eine herausragende Überlegenheit, und damit leiten wir den Zusatznutzen für Upadacitinib ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lupp. – Frau Teupen, Nachfrage?

Frau Teupen: Nein, es wäre trotzdem gut gewesen, die Daten noch mal zu erheben. Aber es ist in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Marx, GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe auch eine Frage an die Kliniker, und zwar zu dem Stellenwert des JAK-Inhibitors in der Therapie der atopischen Dermatitis bei den Jugendlichen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich bei den JAK-Inhibitoren um relativ starke Immunsuppressiva handelt. Wie ist der Stellenwert dieses Wirkstoffs im Vergleich zu den Antikörpern, insbesondere dem Dupilumab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wir haben bislang faktisch keine Innovation in der Versorgung der atopischen Dermatitis gehabt, schon gar nicht im Alter von 12 bis 17 Jahren, und auch jetzt ist das Spektrum der möglichen Optionen noch vergleichsweise klein, wenn Sie etwa an Psoriasis denken. Wir sind froh über die Medikamente, die wir haben. Zur differenzierten und individualisierten Therapie gehört, dass wir zwischen einem Antikörper und einer oralen Substanz wählen können. In dieser Situation sind wir. Beide haben gleichermaßen einen hohen Stellenwert für uns. Im Einzelfall wird man abwägen, ob man eher ein orales Medikament, also auch einen JAK-Inhibitor nimmt oder ein anderes. Was neben dem Nutzen die Sicherheitsproblematik oder die Sicherheitssituation angeht, können wir nach der gegenwärtigen Datenlage bei gängiger Indikation absolut beide Gruppen einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Augustin. – Jetzt Herr von Kiedrowski und Herr Werfel. – Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Vielen Dank. — Ich kann den Ausführungen von Herrn Professor Augustin nur beipflichten. Es ist tatsächlich zum einen die Wirksamkeit, die eine große Rolle spielt. Die therapeutischen Optionen in dieser Altersgruppe sind immer noch deutlich geringer, und sie sind auch bei den Erwachsenen nicht besonders vielseitig. Von daher gibt es immer noch einen dringenden Bedarf. Dazu kommt, dass ich die immunsuppressive Wirkung der JAK-Inhibitoren im Vergleich zu den Optionen, die ich sonst noch habe, gegebenenfalls off Label Cyclosporin oder orale Steroide, deutlich geringer einstufen würde. Das ist aus meiner Sicht für die Patienten auf jeden Fall ein hoher Nutzen. Es gibt immer welche, bei denen man eher zu einer oralen Therapie geht, weil eine Injektionstherapie in dem Alter nicht immer ganz unkritisch ist, egal, wie hoch der Leidensdruck ist. Insofern ist eine zusätzliche Therapieoption im Moment ein ganz großer Need.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Jetzt Herr Professor Werfel, anschließend Herr Thaci, dann Frau Bickel. – Herr Werfel.

Herr Prof. Dr. Werfel (DDG): Ich wollte ähnlich wie Herr von Kiedrowski auf den Aspekt der Immunsuppression eingehen, weil es so gefragt wurde. Ich glaube, das hängt sehr stark von dem JAK-Inhibitor und dessen Dosierung ab, den man sich anschaut. In höherer Dosierung

sind das stärkere Immunsuppressiva. Ruxolitinib in der Hämatologie zum Beispiel hat ein Nebenwirkungsspektrum, das ganz anders ist als die JAK-Inhibitoren, die wir in den Dosierungen einsetzen, wie sie bei der atopischen Dermatitis untersucht wurden. Bei den Jugendlichen haben wir in der 15-mg-Dosierung hinreichend Daten aus den kontrollierten Studien, aus denen hervorgeht, dass sie keine stärkeren Immunsuppressiva sind. Deshalb sind das sicherlich wertvolle ergänzende Medikamente zur Therapie der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis auch bei Jugendlichen. Ich wollte noch einmal betonen, dass man die JAKs nicht alle in einen Topf wirft. Es gibt im Augenblick sehr viele Diskussionen um das Sicherheitsprofil von Januskinaseinhibitoren, da muss man sich wirklich jeden Einzelnen und die Dosierung anschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Werfel. – Herr Professor Thaci und dann wieder Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Thaci (DDG): Ich würde allem zustimmen, was meine Kollegen gesagt haben. Ich will nur ergänzen, dass atopische Dermatitis eine sehr heterogene Erkrankung ist, dass wir leider mit einer Therapie nicht alle Patienten behandeln können. Gerade bei den Kindern und Jugendlichen sieht man diese Vielfältigkeit, sodass wir mehrere Optionen benötigen. Die Erfahrung, die wir in der Rheumatologie oder bei der Psoriasis Arthritis gesammelt haben, hat uns gezeigt, wie gut wir mit der Immunsuppression bzw. mit der Sicherheit von Medikamenten umgehen können, sodass dies für uns eigentlich nichts Neues ist. Bei den JAK-Inhibitoren in den chronisch entzündlichen Erkrankungen, vor allem Psoriasis Arthritis, ankylosierende Spondylitis, aber auch bei der Rheumaarthritis, haben wir gelernt, wie wir differenzieren können, bei welchen Patienten was infrage kommen würde. Ich glaube, das ist eine Bereicherung unseres Spektrums.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Thaci. – Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage zum Sicherheitsprofil, aber jetzt an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben später noch die Anhörung zu Tofacitinib; das war eine Aufforderung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Bei Tofacitinib gibt es eine neue Studie, die Sicherheitsbedenken von Tofacitinib aufwirft. Wir haben gesehen, dass sich die Fachinformation für Tofacitinib geändert hat, auch die FDA hat Einschränkungen für bestimmte Patientengruppen, zumindest bei Tofacitinib, beschrieben. Ich würde gerne vom pharmazeutischen Unternehmer wissen: Wie ist die FDA mit Upadacitinib umgegangen? Ist es letztendlich ein Klassenprofil, sodass die Einschränkung von der FDA ähnlich wie für Tofacitinib vorgenommen wurde? Gibt es Einschränkungen von der EMA bezüglich bestimmter Patientengruppen? Gibt es da irgendwie einen Klassen-Effekt? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. Wer möchte für den pU antworten? – Frau Lupp.

Frau Dr. Lupp (AbbVie): Vielen Dank. — Zunächst möchte ich unterstreichen, was Herr Professor Werfel eben angemerkt hat, nämlich dass Januskinaseinhibitoren Moleküle sind, die auf der Basis der individuellen Datenlage und Evidenz beurteilt werden müssen. Die Studie mit Tofacitinib wurde in einer komplett anderen Patientenpopulation durchgeführt, nämlich bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die klare Risikofaktoren aufwiesen. Schon allein deshalb ist diese Studie absolut nicht auf Upadacitinib und die Anwendung unter anderem in der atopischen Dermatitis übertragbar. Wir haben aktuell keine Auflage, eine solche Studie durchzuführen, auch keinerlei Anlass, davon auszugehen, dass die EMA hier einen Klasseneffekt sieht. Wir erheben nach wie vor engmaschig Sicherheitsdaten für Upadacitinib und sehen anhand der Daten, die regelmäßig publiziert und bewertet werden, bisher kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, für venöse thrombembolische Erkrankungen und auch nicht für Malignitäten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel dazu.

Frau Bickel: Ja, das ist mir klar, dass es an einer anderen Patientenkohorte durchgeführt wurde. Gleichwohl ist die Einschränkung der EMA nicht nur für die rheumatoide Arthritis bei Tofacitinib erfolgt, sondern insgesamt, also für alle Indikationsgebiete. Jetzt noch mal die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Was ist mit der FDA? Hat die FDA das Label in Analogie zu Tofacitinib eingeschränkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lupp.

Frau Dr. Lupp (AbbVie): Ich möchte noch einmal betonen, für Tofacitinib wurden die Sicherheitsbedenken schon im Rahmen der klinischen Phase-III-Studie gesehen, weshalb die Behörde dazu gekommen ist, diese Auflage dieser Sicherheitsstudie aufzuerlegen. Wir hatten diese Signale in unserem gesamten pivotalen Studienprogramm nicht, haben die Auflage nicht. Die EMA scheint hier auch keinen Klasseneffekt zu sehen. Deshalb sieht man hier überhaupt keine Übertragbarkeit dieser Daten. Wir haben aktuell in dieser Hinsicht keinerlei Einschränkungen in unserem Label. Aktuell wurde keine Einschränkung durch die EMA vorgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und FDA auch keine Diskussion?

Frau Dr. Lupp (AbbVie): Da muss ich gestehen, dass ich nicht tief genug im Thema drin bin, ist mir nicht bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ja, das hätte mich jetzt schon interessiert. Wir haben zumindest die Auskunft bekommen, dass die FDA diesbezüglich eine ähnliche Einschränkung vorgenommen hat. Deshalb wundert es mich, dass Sie das als pharmazeutischer Unternehmer nicht wissen. Aber gut, das nehme ich jetzt zur Kenntnis, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, sofern es gewünscht ist, auf die wesentlichen Punkte noch mal einzugehen. Wer macht das? Sie wieder, Frau Dr. Claes?

Frau Dr. Claes (AbbVie): Genau. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich denke, die heutige Diskussion zeigt wieder den hohen Stellenwert der atopischen Dermatitis in der Behandlung und auch den hohen Need für Upadacitinib, einer neuen Therapieoption.

Zum Abschluss möchte ich gerne noch mal die Patienten in den Mittelpunkt stellen und was die neue Therapie mit Upadacitinib im Einzelnen für sie bedeutet. Die Patienten stehen unter einem wirklich immensen Leidensdruck, insbesondere quält der unerträgliche Juckreiz die Patienten enorm und führt zu diesem unerbittlichen Teufelskreis. Die Haut juckt, sie kratzen sich die Hautstellen auf, es entstehen neue Entzündungen und Hautläsionen, die wiederum jucken. Daher ist es so wichtig, mit der Therapie nicht nur die Hautläsionen abklingen zu lassen, sondern auch den Juckreiz möglichst komplett zu unterbinden.

Hier gab es bisher eine sehr große Lücke in der Behandlung der atopischen Dermatitis. Upadacitinib füllt nun genau diese Lücke. Der Juckreiz der Patienten kann aufgelöst werden, die Hautentzündungen können abheilen, und die Patienten haben eine erscheinungsfreie Haut. Dementsprechend weisen die Daten im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab eine hohe Wirksamkeit von Upadacitinib und deutliche Vorteile beim Juckreiz unter Remission auf. Die Patienten profitieren daher von einer bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung ihrer Erkrankung. Die hohe Wirksamkeit und deutliche Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber Dupilumab zeigt sich zudem für beide Dosierungen. Ein Zusatznutzen ist damit unabhängig von der Dosierung für die gesamte Population im Anwendungsgebiet abzuleiten. Dies bedeutet auch, dass für die jugendlichen Patienten auf Basis des Evidenztransfers ein Zusatznutzen für Upadacitinib abgeleitet werden kann. Zusammenfassend leiten wir damit einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten ab. – Damit vielen Dank für die gute Diskussion heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Claes, herzlichen Dank an alle, die uns Antworten auf die Fragen gegeben haben und die Stellungnahmen abgegeben haben. Wir werden das in unserer Bewertung angemessen zu berücksichtigen haben. Damit schließe ich diese Anhörung und unterbreche die Sitzung bis kurz vor 11 Uhr. Dann machen wir weiter mit Dapagliflozin, jetzt Anwendungsgebiet chronische Niereninsuffizienz. Bis dahin können wir etwas rekreieren. Danke schön und bis zum nächsten Mal. – Tschüss.

Schluss der Anhörung: 10:43 Uhr



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-182-z Upadacitinib

Stand: Juni 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Zur Behandlung der atopischen Dermatitis

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Topisch:

- Glukokortikosteroide der Klassen 1 bis 4
- Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem)
- Tacrolimus (moderate und schwere atopische Ekzeme)

Systemisch:

- Ciclosporin A (schwere atopische Dermatitis)
- systemische Glukokortikoide (für schwere Ekzeme)
- Dupilumab
- Antihistaminika
- Baricitinib

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- NB-UVB
 - UVA (die UVA1 ist hiervon ausgenommen, da ausgeschlossen)
- Balneophototherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 04.09.2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 04.09.2003)
- Dupilumab; Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018 und 20. Februar 2020
- Baricitinib; Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 06. Mai 2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet			
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)		
Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®	Anwendungsgebiet: Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.		
Hinweis	Aufgrund der großen Menge an Wirkstoffen im Anwendungsgebiet werden hier einzelne Arzneimittel exemplarisch aufgeführt		
TOPISCHE THERAPIE	N		
Glukokortikoide Kla	sse 1:		
z.B. Prednisolon D07AA03 Prednisolon Creme LAW	Zur Behandlung subakuter und akuter gering ausgeprägter entzündlicher Hauterkrankungen, die auf eine äußerliche Behandlung mit schwach wirksamen Corticosteroiden ansprechen.		
z.B. Hydrocortison D07AA02 Hydrocortison Heumann 1 % Creme	Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, bei denen schwach wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticosteroide angezeigt sind.		
Glukokortikoide Kla	sse 2:		
z.B. Hydrocortison- 17-butyrat D07AB02 Laticort® Creme 0,1 % Laticort® Salbe 0,1 %	Zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, bei denen mittelstark wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticoide angezeigt sind Creme: insbesondere bei akuten und subakuten Formen, in intertriginösen Arealen und beim fettigen Hauttyp. Salbe: insbesondere bei subakuten bis chronischen Formen.		

z.B. Clobetasonbutyrat 0,5 mg D07AB01 Emovate® Crème	 Leichte Formen von Ekzemen, seborrhoischer Dermatitis und andere leichte Hauterkrankungen, die auf eine lokale Corticoidbehandlung ansprechen. Weiterbehandlung von hartnäckigen Hauterkrankungen, die mit einem starker wirkenden Corticoid anbehandelt worden sind. Bei Säuglingen und Kleinkindern zur lokalen Corticoidbehandlung, z. B. Windelekzem oder endogenem Ekzem.
z.B. Triamcinolon D07AB09 AbZ Salbe 0,1 %	Zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, bei denen mittelstark wirksame topisch anzuwendende Glukokortikoide angezeigt sind. Triamcinolon AbZ 0,1 % Creme eignet sich insbesondere für akute bis subchronische sowie nässende Dermatosen ohne keratotische Veränderungen.
z.B. Prednicarbart D07AC18 Prednicarbat acis [®] Creme, 2,5mg/g Prednicarbat acis [®] Fettsalbe, 2,5mg/g Salbe Prednicarbat acis [®] Salbe, 2,5mg/g Creme	Entzündliche Hauterkrankungen, bei denen eine äußerliche Behandlung mit mittelstark wirksamen Glucocorticoiden angezeigt ist, wie z.B. mäßig stark ausgeprägtes Ekzem.
Glukokortikoide Klas	sse 3:
z.B. Methylprednisolona ceponat D07AC 14 Advantan® 0,1 % Creme	Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems und des nummulären Ekzems.
z.B. Amcinonid D07AC11 z.B. Amciderm [®] Fettsalbe, Salbe, Creme, Lotio und Emulsion zur	Fettsalbe und Salbe: Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Psoriasis vulgaris, Lichen ruber. Creme und Lotio: Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, seborrhoische Ekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Lichen ruber.

Fettcreme und Salbe sind angezeigt zur Behandlung aller entzündlichen und juckenden Hauterkrankungen, die auf eine äußere Behandlung mit Glukokortikoiden ansprechen wie Psoriasis, atopische Dermatitis und Reiz- und/oder allergische Kontaktdermatitis.
Salbe, Creme, Lotio: Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, die sich durch Rötung, Bläschen, Schuppung, Juckreiz manifestieren können und auf eine äußerliche Behandlung mit Corticosteroiden ansprechen sowie einer Therapie mit stark wirksamen Corticosteroiden bedürfen. Lösung: Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, die sich durch Rötung, Bläschen, Juckreiz, Schuppung (z.B. Psoriasis capitis) manifestieren können und auf eine äußerliche Behandlung mit Corticosteroiden ansprechen sowie einer Therapie mit stark wirksamen Corticosteroiden bedürfen.
sse 4:
Creme/Salbe/Fettsalbe: Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist. Lösung: Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen an behaarten Körperregionen, bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist.
53

z.B. Tacrolimus 0.03% D11AH01 Protopic [®] 0,03 % Salbe	Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems (Ekzemschub) bei Erwachsenen ab 16 Jahren, die auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen. Als Erhaltungstherapie. Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems (Ekzemschub) bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z. B. topische Kortikosteroide angesprochen haben. Als Erhaltungstherapie.
z.B. Tacrolimus 0.1% D11AH01 Protopic® 0,1 % Salbe	Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen ab 16 Jahre, die auf herkömmliche Therapien wie z.B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen.
z.B. Pimecrolimus D11AH02 Elidel [®] 10 mg/g Creme	Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit leichtem oder mittelschwerem atopischem Ekzem, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist, wie z. B. bei: Unverträglichkeit gegenüber topischen Kortikosteroiden; mangelnder Wirksamkeit von topischen Kortikosteroiden; Anwendung im Gesicht und Halsbereich, wo eine intermittierende Langzeitbehandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht empfehlenswert ist.
SYSTEMISCHE THERA	APIEN
Ciclosporin Weichkapseln L04AD01 25, 50 und 100 mg Weichkapseln Ciclosporin 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen z.B. Ciclosporin Pro	Ciclosporin Pro ist indiziert bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, falls eine systemische Therapie erforderlich ist.
Dupilumab D11AH05 Dupixent®	Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
Baricitinib L04AA37 Olumiant®	Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen.
Systemische Glucoko	ortikoide

z.B. Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon 4 mg, 8mg, 16 mg, 32 mg Tabletten Methylprednisolon JENAPHARM®	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können.
z.B. Triamcinolon H02AB08 Volon® 4, 8, 12 mg Tabletten	Orale Anfangsbehandlung ausgedehnter, schwerer akuter, auf Glukokortikoide ansprechender Hautkrankheiten wie: allergische Dermatosen (z. B. akute Urtikaria, Kontaktdermatitis, Arzneimittelexanthem), atopisches Ekzem (akute Exazerbationen bzw. großflächige nässende Ekzeme), Pemphigus vulgaris.
Antihistaminika	
z.B.Cetirizin- dihydrochlorid R06A E07 Cetirizin beta [®] Filmtablette	Zur Behandlung von Krankheitssymptomen bei allergischen Erkrankungen wie – Juckreiz bei chronischer Nesselsucht (Urtikaria) und bei atopischer Dermatitis (Neurodermitis) mit Beschwerden wie Rötung der Haut

Quellen: AMIce Datenbank, Fachinformationen



Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-182-z (Upadacitinib)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 22. März 2021



Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	
2 Systematische Recherche	
3 Ergebnisse	
3.1 G-BA Beschlüsse	
3.2 Cochrane Reviews	17
3.3 Systematische Reviews	33
3.4 Leitlinien	
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	72
Referenzen	74



Abkürzungsverzeichnis

(c)DLQI (Children's) Dermatology Life Quality Index

AD atopic dermatitis

ADIS Atopic Dermatitis Itch Scale

AE atopic eczema

AWMF Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

AZA Azathioprine

BSA affected Body Surface Area

CSA Ciclosporin A

DDG Deutsche Dermatologische Gesellschaft

DLQI Dermatology Life Quality Index
EASI Eczema Area and Severity Index

EC-MPS entericcoated mycophenolate sodium

ECP extracorporeal photopheresis

EDI Eczema Disability Index

ETFAD European Task Force Atopic dermatitis

G-BA Gemeinsamer BundesausschussGIN Guidelines International Network

GISS Global Individual Sign Score
GoR Grade of Recommendations

HADS Hospital Anxiety and Depression Scale

HR Hazard Ratio

IGA Investigator Global Assessment

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IVIG intravenous immunoglobulins

KI Konfidenzintervall
LoE Level of Evidence
MTX Methotrexate

NICE National Institute for Health and Care Excellence

NRS pruritus numeric rating scale

OR Odds Ratio

PGA Patient Global Assessment
PGE Physicians global evaluation

POEM Patient-Oriented Eczema Measure

QoLIAD Quality of Life Index for Atopic Dermatitis



RR Relatives Risiko

SCORAD Scoring Atopic Dermatitis

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TCI Topical calcineurin inhibitors

TCS topische Glukokortikoide

TRIP Turn Research into Practice Database
UKSIP United Kingdom Sickness Impact Profile

WHO World Health Organization



1 Indikation

Behandlung der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation atopische Dermatitis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 15.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 663 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 23 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.



3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2020 [8].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Balneophototherapie bei atopischem Ekzem vom 20. März 2020.

Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat der in seiner Sitzung am 20. März 2020 beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz 2006 S. 1523), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), wie folgt zu ändern:

(...)

- 3. Der neue § 2 wird wie folgt geändert:
- d) Folgender Absatz 2 wird angefügt:

"Die Photosoletherapie gemäß § 1 Absatz 2 darf bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem angewendet werden. Von einem mittelschweren Ekzem wird in der Regel bei einem SCORAD-Score größer 25 ausgegangen."

e) Folgender Absatz 3 wird angefügt:

"Die Indikationsstellung bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren darf nur nach sorgfältiger Prüfung der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen erfolgen."

(...)

G-BA, 2020 [15].

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

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. August 2019)

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- Ciclosporin

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2018 [14].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 – Dupilumab.

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26.09.2017)

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

- topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA1 /NB-UVB2)
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

¹ UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2020 [13].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln; letzte Änderung in Kraft getreten am 27.06.2020

Pimecrolimus

(z. B. Elidel ®)

Beschluss vom: 04.09.2003 In Kraft getreten am: 07.01.2004 BAnz. Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68

² Schmalband-UVB (311 nm)



Indikation

Pimecrolimus ist zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzems zur

- Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen
- intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zur vollständigen Abheilung und sollte dann abgesetzt werden. Nach Unterbrechung beziehungsweise bei Langzeittherapie sollte die Behandlung beim ersten Wiederauftreten der Symptome erneut begonnen werden, um das Auftreten weiterer Krankheitsschübe zu verhindern.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride,

(Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerol-mono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

Angesicht des fehlenden Nachweises einer Überlegenheit gegenüber schwach wirksamen topischen Steroiden und fehlender hinreichend aussagekräftiger placebokontrollierter Studien bei Erwachsenen ist die Anwendung nur wirtschaftlich bei leichtem bis mittelschwe-rem atopischen Ekzem

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen, dies gilt auch für den Einsatz als Second-Line-Behandlung.

Die bisherigen verblindeten, placebovergleichenden Studien gingen nicht über sechs Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung der unterschiedlichen Behandlungsoptionen, insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen, zurzeit nicht möglich ist.

Pimecrolimus ist mittelstark bis stark wirksamen Glukokortikoiden unterlegen. Ob es eine vergleichbare Wirksamkeit zu schwach wirksamen Kortikosteroiden hat, ist nicht belegt. Direkt vergleichende Untersuchungen zu schwach wirksamen Steroiden fehlen. Der Stellenwert der Behandlung mit Pimecrolimus, insbesondere im direktem Vergleich zum optimierten Einsatz von schwach wirksamen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar.

Ein kortisonsparender Effekt zu einem solchen Therapieregime ist nicht belegt.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Pimecrolimus ist nur zugelassen für Kinder ab 2 Jahren, bei jüngeren traten vermehrt Nebenwirkungen auf. Der Einsatz ist daher nicht vertretbar und somit unwirtschaftlich.

Kombinationsbehandlungen von Pimecrolimus



- mit systemischen oder wirkstoffhaltigen topischen Arzneimitteln sind nicht untersucht. Die Wirksamkeit ist nicht belegt und von daher ist der Einsatz unwirtschaftlich.
- mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt.

Tacrolimus

(zum Beispiel Protopic®)
Beschluss vom: 04.09.2003
In Kraft getreten am: 07.01.2004
BAnz. 2004 Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68

Indikation

Tacrolimus ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Es kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zu drei Wochen und wird dann auf einmal täglich reduziert und bis zur Abheilung fortgeführt, danach abgesetzt. Bei Kindern ist nur die Wirkstärke 0,03 % indiziert. Bei Erwachsenen (ab 16 Jahren) sollte mit der 0,1 % Salbe begonnen werden bei zweimal täglicher Anwendung für eine Dauer von bis zu drei Wochen. Danach sollte die Stärke auf 0,03 % bei zweimal täglicher Anwendung reduziert werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu verringern.

Ist nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: weißes Vaselin, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs und Hartparaffin.

Tacrolimus darf nur von Dermatologen beziehungsweise Ärzten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung des atopischen Ekzems mit immunmodulierenden Therapien verschrieben werden.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Tacrolimus ist nur zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Die zur Zulassung führenden vergleichenden Studien haben solche Patienten nicht explizit eingeschlossen. Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen.

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

In den direkt vergleichenden Untersuchungen traten mehr lokale Nebenwirkungen unter Tacrolimus-Salbe und auch unter der Salbengrundlage allein als unter Kortikosteroidbehandlung auf. Die bisherigen vergleichenden Studien gingen nicht über drei Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen der unterschiedlichen Behandlungsoptionen zurzeit nicht möglich ist.



Der Stellenwert der Behandlung mit Tacrolimus, insbesondere im direktem Vergleich zum optimierten Einsatz von topischen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar. Tacrolimus scheint eine vergleichbare Wirksamkeit wie mittelstark bis stark wirksame Glukokortikoide zu haben.

Vergleichende Untersuchungen zu topischen Glukokortikoiden wurden durchgeführt. Bei Kindern war Tacrolimus dem schwach wirksamen 1 % Hydrocortisonacetat in zwei Studien überlegen. Allerdings wird die Wahl des schwach wirksamen Referenzsteroids wegen dessen begrenzter Wirksamkeit als nicht optimal angesehen. Im Vergleich zu einem mittelstarken Kortikosteroid (0,1 % Hydrocortisonbutyrat) ergab sich bei Erwachsenen kein signifikanter Unterschied der Wirksamkeit. In zwei vergleichenden japanischen Studien der Phase III mit insgesamt 329 Patienten war die Wirksamkeit von 0,1 % Tacrolimus dem stark wirksamen topischen Kortikosteroid (0,12 % Betamethasonvalerat) vergleichbar und dem mittelstark wirksamen 0,1% Alcometasondipropionat überlegen.

Unter Tacrolimus und auch unter der Salbengrundlage allein traten mehr lokale Nebenwirkungen auf als unter Kortikosteroiden.

Das Wiederauftreten der Erkrankung war bisher nicht Ziel von Untersuchungen. In den USamerikanischen Studien kam es bei ungefähr der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen der Therapie zu einem erneuten Schub. In den europäischen Untersuchungen hielt eine moderate Verbesserung bei etwa der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen an.

G-BA, 2018 [11].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens gemäß §135 Abs. 1 SGB V: Synchrone Balneophototherapie bei atopischem Ekzem

Siehe auch G-BA, 2018 [12].

Fazit/Ergebnis:

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Das Bewertungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 SGB V über die synchrone Balneophototherapie bei atopischem Ekzem, zu dem die Beschlussfassung mit Beschluss vom 13. März 2008 ausgesetzt wurde (siehe Anlage III Nummer 2 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), wird wiederaufgenommen.
- II. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Fortsetzung der Bewertung der synchronen Balneophototherapie bei atopischem Ekzem nach I. unter Zugrundelegung des Zeitplans (siehe Anlage) beauftragt.
- III. Der Unterausschuss Methodenbewertung kann das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der synchronen Balneophototherapie bei atopischem Ekzem beauftragen.



G-BA, 2003 [9].

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Pimecrolimus zur topischen Behandlung

Indikation

Pimecrolimus ist zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzems zur

- Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen,
- intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zur vollständigen Abheilung und sollte dann abgesetzt werden. Nach Unterbrechung beziehungsweise bei Langzeittherapie sollte die Behandlung beim ersten Wiederauftreten der Symptome erneut begonnen werden, um das Auftreten weiterer Krankheitsschübe zu verhindern.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerolmono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.

Wirksamkeit

Es wurden drei placebokontrollierte Hauptstudien zum Beleg der Wirksamkeit durchgeführt, die alle über sechs Wochen eine Doppelblindphase enthielten und eine sich anschließende 20-wöchige Phase, in der offen behandelt wurde. Endpunkt aller drei Studien war die Gesamtbewertung durch den Prüfarzt (IGA = Investigator Global Assessment) nach sechs Wochen. In allen Studien wurde Pimecrolimus 1% zweimal täglich gegen die Cremegrundlage getestet. Es erfolgte jeweils eine 2:1-Randomisierung.

In zwei Studien wurden Patienten in identischen Designs im Alter von 2 bis 17 Jahren behandelt. Der primäre Endpunkt zeigte eine statistisch-signifikante Überlegenheit gegenüber Cremegrundlage an dem prädefinierten Endpunkt in einer Studie, während dies in der anderen Studie nicht erreicht wurde. Die kombinierte Auswertung, die auch publiziert wurde, zeigt eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo.

Die dritte Studie wurde in fast identischem Design bei Kindern im Alter von 3 bis 21 Monaten durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Cremegrundlage. Allerdings näherte sich der Anteil der Kleinkinder, die in der Verumgruppe in der Doppelblindphase unter Nebenwirkungen litten, dem Niveau statistisch signifikant (p=0,052). In der sich anschließenden offenen Phase blieb die Rate der Nebenwirkungen unter Pimecrolimus 1% weitgehend konstant (79,5%), während die Kinder, die von Cremegrundlage auf Pimecrolimus umgestellt wurden, eine deutliche Zunahme an Nebenwirkungen erlitten. Signifikant häufiger waren Fieber (31,7% versus 12,7%), Durchfall (8,1% versus 0%) und Otitis media (4,1% versus 0%). Gehäuft traten auch Infektionen des oberen Respirationstraktes auf (Differenz 9,3%), Nasopharynx-Infektionen (6,7%), Gastroenteritis (4,1%) etc. Beispielhaft kann hier die Inzidenz der Otitis media aufgeführt werden. Während der Doppelblindphase



lag sie bei 0% in der Gruppe der Kinder, die mit Cremegrundlage behandelt wurden. Nach Umstellung auf Pimecrolimus in der offenen Phase stieg sie auf 7,1% an. In der Behandlungsgruppe, die durchgängig mit Pimecrolimus behandelt wurde, stieg sie von 4,1% auf 9,4%, sodass angenommen werden kann, dass das Risiko mit der Dauer der Behandlung ansteigt.

Die gepoolte Analyse aller drei Studien erreichte statistische Überlegenheit am 43. Tag (p<0,001), als 160 Patienten (41%) der mit Pimecrolimus behandelten Patienten erfolgreich behandelt waren im Vergleich zu lediglich 40 (20,1%) der mit Placebo behandelten.

Die drei Hauptstudien wurden einer gemeinsamen Subgruppenanalyse unterzogen. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit von Pimecrolimus 1% in allen Subgruppen bis auf einen TBSA von >60% (total body surface area).

Eine vergleichbare placebokontrollierte Studie wurde bei Erwachsenen nicht durchgeführt.

In einer sechsarmigen Studie an Erwachsenen wurden vier Wirkstärken Pimecrolimus versus Cremegrundlage versus ein stark wirksames Kortikosteroid (0,1% Betamethasonvalerat) an 260 Patienten über drei Wochen geprüft. Betamethason war in dieser Dosisfindungsstudie wirksamer als Pimecrolimus.

In einer doppelblind randomisierten, 12-monatigen Studie an Erwachsenen wurde bei 658 Patienten Pimecrolimus im Vergleich zu einem mittelstark wirksamen Kortikosteroid (Triamcinolonacetonid 0,1%) beziehungsweise für Gesicht, Nacken und intertrigeniöse Areale mit einem schwach wirksamen Kortikosteroid (Hydrocortisonacetat 1%) verglichen. In dieser multizentrischen Studie mit 1:1-Randomisierung war zu allen Beobachtungszeitpunkten das Kortikosteroid statistisch signifikant Pimecrolimus überlegen. Entsprechend unterbrachen Patienten unter Kortikosteroiden deutlich seltener die Therapie als unter Pimecrolimus (8,2% versus 36,3%).

Zudem sprachen die Patienten, die mit topischen Kortikosteroiden behandelt wurden, deutlich schneller auf die Therapie an.

randomisierten und multizentrischen, doppelblind placebokontrollierten (Cremegrundlage) Studie mit einer Randomisierung von 2:1 wurde in beiden Therapiearmen beim Schub die Studienmedikation zusammen mit blinden Emollentien verabreicht. Bei einem Schub wurde mit Kortikosteroiden behandelt. Im Anschluss daran wurde wiederum über sieben Tage mit Pimecrolimus beziehungsweise Placebo therapiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Schubrate nach sechs Monaten (Schub wurde definiert als IGA von 4 oder 5 sowie einer Second-Line-Kortikoid-Therapie innerhalb von drei Tagen nach klinischer Visite). Die Studie wurde über insgesamt 12 Monate fortgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren. Die Anzahl der Patienten, die keinerlei Schübe erlitten, war nach sechs Monaten fast doppelt so hoch wie in der placebokontrollierten Gruppe (61% versus 34,2%). Dies veränderte sich nicht wesentlich nach 12 Monaten (50,8% versus 28,3%). Die Anzahl der Patienten, die Schübe erlitten, unterschied sich in den zwei Armen nach sechs Monaten nicht wesentlich, einen Schub erlitten in beiden Armen 10,1% der Patienten, zwei Schübe unter Pimecrolimus 2,5% und unter Placebo 5,1% und mehr als zwei Schübe 1,9% beziehungsweise 2,5%. Die Aussagekraft der Studie wird eingeschränkt dadurch, dass schwach, mittelstark und stark wirksame Glukokortikosteroide eingesetzt wurden und häufig das Protokoll verletzt wurde, insgesamt 53,6% Protokollverletzungen in der Gruppe, die Pimecrolimus erhielten, und 58,6% der Patienten, die Placebo erhielten. Ganz wesentlicher Mangel der Studie ist der verpflichtende Gebrauch von Pimecrolimus oder Placebo über sieben Tage nach der Behandlung des Schubs mit topischen Kortikosteroiden, der dazu führt, dass die mit Pimecrolimus behandelte Gruppe insgesamt sieben Tage länger eine aktive



Arzneimitteltherapie im Vergleich zu Placebo erhält. Unter diesen Aspekten ist die Studie nicht in der Lage, für sich in Anspruch zu nehmen, nachweisen zu können, dass Pimecrolimus die Anzahl der Schübe bei atopischer Dermatitis im Vergleich zur "Standardbehandlung" zu vermindern oder insbesondere auch eine Reduktion des Gebrauchs von topischen Kortikosteroiden zu induzieren vermag. Im Studiendesign vergleichbare Studien wurden bei Kindern im Alter von 3 bis 23 Monaten und Erwachsenen durchgeführt. Auf sie trifft die gleiche Kritik zu.

Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Reaktionen am Anwendungsort, die von zirka 19% der mit Elidel® behandelten Patienten und von zirka 16% der Patienten der Kontrollgruppe berichtet wurden. Diese Reaktionen traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, sie waren schwach bis mäßig stark und von kurzer Dauer.

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,9% zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl waren sie auf Infektionen zurückzuführen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklangen. Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, sollten überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine akute infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Pimecrolimus in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit ausgedehnter atopischer Dermatitis wird empfohlen, Impfungen während behandlungsfreier Intervalle durchzuführen. Pimecrolimus sollte nicht gleichzeitig mit topischen Kortikosteroiden oder anderen topischen antiinflammatorischen Produkten appliziert werden. Es gibt keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung von immunosuppressiven Therapien bei atopischem Ekzem, wie Azathioprin oder Ciclosporin.

Gemäß US-amerikanischer Fachinformation zeigte sich in Photokanzerogenitätsstudien beim Tier eine Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Tumorformationen durch die Cremegrundlage. Da die Relevanz dieser Daten für den Menschen nicht bekannt ist, sollten während der Behandlung mit Pimecrolimus-Creme ausgedehnte Bestrahlungen der Haut mit ultraviolettem Licht, wie beispielsweise in Solarien, oder die Therapie mit PUVA, UVA oder Arzt UVB vermieden werden. Der sollte die Patienten auf Sonnenschutzmaßnahmen hinweisen, wie eine Minimierung der Aufenthaltszeit in der Sonne, Benutzung von Sonnenschutzprodukten und Bedeckung der Haut mit entsprechender Kleidung.

Bei Kindern unter zwei Jahren traten, wie dargestellt, vermehrt Nebenwirkungen auf. Die Anwendung von Pimecrolimus bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen.

Eine Behandlung mit Pimecrolimus kann mit einem erhöhten Risiko für eine Herpes-simplex-Infektion oder Eczema herpeticum einhergehen (erkennbar an einer schnellen Ausbreitung von bläschenartigen und erosiven Läsionen). Bei Vorhandensein einer Herpes- simplex-Infektion sollte an der betroffenen Stelle die Behandlung nicht fortgesetzt werden, bis die virale Infektion abgeklungen ist. Obwohl bei Patienten, die mit Pimecrolimus behandelt wurden, bakterielle Autoinfektionen seltener waren als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kann bei Patienten mit schwerem atopischen Ekzem das Risiko für bakterielle Hautinfektionen (Impetigo) während der Behandlung mit Elidel® erhöht sein. Pimecrolimus darf nicht auf Bereiche aufgetragen werden, die von akuten viralen Hautinfektionen betroffen sind (Herpes simplex, Windpocken).

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und



generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Kontakt mit Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden, das Gleiche gilt für Okklusionsverbände.

G-BA, 2003 [10].

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Tacrolimus zur topischen Behandlung

Indikation

Tacrolimus ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Es kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zu drei Wochen und wird dann auf einmal täglich reduziert und bis zur Abheilung fortgeführt, danach abgesetzt. Bei Kindern ist nur die Wirkstärke 0,03% indiziert. Bei Erwachsenen (ab 16 Jahren) sollte mit der 0,1% Salbe begonnen werden bei zweimal täglicher Anwendung für eine Dauer von bis zu drei Wochen. Danach sollte die Stärke auf 0,03% bei zweimal täglicher Anwendung reduziert werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu verringern.

Ist nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: weißes Vaselin, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs und Hartparaffin.

Tacrolimus darf nur von Dermatologen beziehungsweise Ärzten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung des atopischen Ekzems mit immunmodulierenden Therapien verschrieben werden.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit wurde in fünf maßgeblichen Phase-III-Studien geprüft, die in Europa und Amerika durchgeführt wurden. Bei den eingeschlossenen Patienten war im Durchschnitt ein Drittel der Körperoberfläche erkrankt und ungefähr die Hälfte der Patienten litten unter einer schweren Erkrankung.

Die Behandlung mit Tacrolimus-Salbe zeigte im Vergleich zur Salbengrundlage in direkt vergleichenden Studien über eine Behandlungsdauer von drei bis zwölf Wochen signifikant bessere Ergebnisse. Ungefähr drei- bis viermal mehr Patienten sprachen auf Tacrolimus versus Salbengrundlage an (Salbengrundlage 7—8%, 0,03% Tacrolimus zirka 35%, 0,1% Tacrolimus zirka 40%).

Vergleichende Untersuchungen zu topischen Glukokortikoiden wurden durchgeführt. Bei Kindern war Tacrolimus dem schwach wirksamen 1% Hydrocortisonacetat in zwei Studien überlegen. Allerdings wird die Wahl des schwach wirksamen Referenzsteroids wegen dessen begrenzter Wirksamkeit als nicht optimal angesehen. Im Vergleich zu einem mittelstarken Kortikosteroid (0,1% Hydrocortisonbutyrat) ergab sich bei Erwachsenen kein signifikanter



Unterschied der Wirksamkeit. In zwei vergleichenden japanischen Studien der Phase III mit insgesamt 329 Patienten war die Wirksamkeit von 0,1% Tacrolimus dem stark wirksamen topischen Kortikosteroid (0,12% Betamethasonvalerat) vergleichbar und dem mittelstark wirksamen 0,1% Alcometasondipropionat überlegen.

Unter Tacrolimus und auch unter der Salbengrundlage allein traten mehr lokale Nebenwirkungen auf als unter Kortikosteroiden.

Das Wiederauftreten der Erkrankung war bisher nicht Ziel von Untersuchungen. In den USamerikanischen Studien kam es bei ungefähr der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen der Therapie zu einem erneuten Schub. In den europäischen Untersuchungen hielt eine moderate Verbesserung bei etwa der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen an.

Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Bei 50% aller Patienten traten Nebenwirkungen in Form von Hautreizungen verschiedener Art im behandelten Bereich auf. Brennen, Jucken und Hautrötung traten sehr häufig auf und verschwanden in der Regel innerhalb einer Woche. Erhöhte Empfindlichkeit in der Haut und Prickeln sowie Hyperästhesie wurden ebenso wie lokale Unverträglichkeit gegenüber Alkohol häufig beobachtet. Unter den häufigen Nebenwirkungen finden sich auch Follikulitis, Akne und Herpes simplex (Herpes, Fieberbläschen, Eczema herpeticatum [Kaposi varicelliforme Eruption]).

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,8% zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl handelte es sich um Infektionen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklangen. Bei transplantierten, mit Immunsuppressiva behandelten Patienten ist das Risiko der Entstehung eines Lymphoms erhöht; daher sind mit Tacrolimus behandelte Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Tacrolimus in Erwägung zu ziehen.

Die Auswirkungen der Behandlung auf das sich entwickelnde Immunsystem bei Kindern ist nicht bekannt. Impfungen sollten nicht während der Behandlung mit Tacrolimus verabreicht werden. Bei abgeschwächten Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Masern, Mumps, Röteln oder Kinderlähmung) beträgt die Karenzzeit 28 Tage, bei inaktivierten Impfstoffen (z. B. gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten oder Grippe) 14 Tage.

In einer Photokanzerogenitätsstudie wurden haarlose Albinomäuse chronisch mit Tacrolimus-Salbe und UV-Bestrahlung behandelt. Die mit Tacrolimus-Salbe behandelten Tiere zeigten eine statistisch signifikante Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Hauttumoren (Plattenepithelkarzinome) und eine erhöhte Anzahl von Tumoren. Inwieweit diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind, ist unbekannt. Nach der Fachinformation des Herstellers sollte während der Behandlung mit Tacrolimus-Salbe die Haut möglichst nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die Anwendung von ultraviolettem (UV) Licht in Solarien sowie die Therapie mit UVB oder UVA in Kombination mit Psoralenen (PUVA) sollte vermieden werden. Der Arzt muss die Patienten über geeignete Lichtschutzmaßnahmen beraten (z. B. Vermeidung von Aufenthalt in der Sonne, Anwendung von Lichtschutzmitteln und Abdeckung der Haut mit entsprechender Kleidung).

Ob eine Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren mit dem Risiko einer lokalen, eventuell zu Infektionen oder kutanen Malignomen führenden Immunsuppression verbunden ist, ist nicht bekannt.



Hautpflegemittel dürfen innerhalb von zwei Stunden vor beziehungsweise nach Applikation von Tacrolimus nicht im gleichen Hautbereich angewendet werden. Über die gleichzeitige Verwendung anderer topischer Präparate und systemischer Steroide oder Immunsuppressiva liegen keine Erfahrungen vor. Die gleichzeitige systemische Verabreichung von CYP3A4-Hemmern (z. B. Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol und Diltiazem) bei Patienten mit ausgedehnter und/oder erythrodermischer Erkrankung sollte mit Vorsicht erfolgen.

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Das Gleiche gilt für Okklusivverbände. Der Kontakt mit Augen und Schleimhaut ist zu vermeiden. Die Salbe darf auf infizierten Hautstellen nicht angewendet werden.



3.2 Cochrane Reviews

Ferguson L et al., 2018 [6].

Leukotriene receptor antagonists for eczema.

Fragestellung

"To assess the possible benefits and harms of leukotriene receptor antagonists for eczema."

Methodik

Population:

adults and children with established eczema

Intervention:

• systemic (oral or intravenous) LTRAs alone or in combination with other (topical or systemic) treatments in the acute or chronic (maintenance) phase of eczema

Komparator:

 other treatments alone (all topical or systemic treatment, including corticosteroids, topical calcineurin inhibitors, immunomodulators, and alternative medicines) or placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes:
 - 1. Change in disease severity assessed by SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis) severity index, EASI (Eczema Area and Severity Index), SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis) severity score, IGA (Investigator's Global Assessment), or any validated scoring system for eczema in the short and long term. A reduction in the score using these validated scoring systems equates to an improvement of the participant's eczema.
 - 2. Effect of long-term control, such as time to relapse of 'flare' in the maintenance (flare-free) phase.
 - 3. All adverse events, including allergic reactions and impact on quality of life and skin.
- Secondary outcomes
 - 1. Requirement for any topical or systemic corticosteroids, i.e. LTRA permits the lowering or minimising of the dose of corticosteroids needed, thus sparing some of the undesirable side effects of corticosteroids.
 - 2. Reduction of pruritus.
 - 3. Improvement in quality of life with any validated scoring system.
 - 4. Need for emollient use.

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 7 September 2017 in Cochrane Skin Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2017, Issue 8), the Cochrane Library, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), Global Resource for EczemA Trials (GREAT) (Centre of Evidence Based Dermatology (www.greatdatabase.org.uk)), ISI Web of Science (from 1945)
- Several trial regisitries up to 7 September 2017



Qualitätsbewertung der Studien:

 'Risk of bias' using the criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

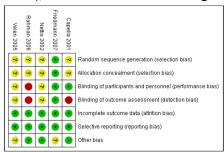
- 5 RCT (involving a total of 202 participants)
- sample sizes ranged from 20 to 60 participants
- All studies used montelukast 10 mg for adults (age 14 years and above) or 5 mg for children (age 6 years to 14 years) in tablet form taken orally as the LTRA intervention; three studies compared this with placebo (Friedmann 2007; Nettis 2002; Veien 2005), and two studies compared this with conventional treatment (Capella 2001; Rahman 2006).
- Conventional treatment included oral antihistamine and topical corticosteroid in both Capella 2001 and Rahman 2006, but Capella 2001 also included oral antibiotics (clarithromycin) in the conventional treatment arm.
- Two of the three studies using a placebo tablet did not allow participants in either arm to use topical corticosteroids.
- The intervention periods varied: 4 weeks in 2 studies (Rahman 2006; Veien 2005), 6 weeks in 2 studies (Capella 2001; Nettis 2002), and 8 weeks in 1 study (Friedmann 2007).

Charakteristika der Population:

- A physician's diagnosis of eczema was compulsory
- Participants of one study included children aged six years and above (Rahman 2006).
- The remaining studies did not include children; the age range in these studies was from 16 to 70 years
- One study included only men (Nettis 2002), with the remaining studies including both genders.
- Study participants were diagnosed with moderate-to-severe eczema in four studies (Capella 2001; Nettis 2002; Rahman 2006; Veien 2005), and only moderate eczema in one study (Friedmann 2007).
- With regard to coexisting asthma, one study reported that 15 of 32 participants had allergic asthma (Capella 2001).

Qualität der Studien:

- 3 studies double-blind trials; one trial single-blind; one open-label trial
- We judged three studies as at unclear risk of bias (Friedmann 2007; Nettis 2002; Veien 2005), and two studies as at high risk of bias (Capella 2001; Rahman 2006).





Studienergebnisse:

Montelukast versus placebo

- i) Primary outcome 1: change in disease severity in the short term and long term
 - All three studies for the comparison montelukast versus placebo assessed this outcome, for 4 weeks in Veien 2005, 6 weeks in Nettis 2002, and 8 weeks in Friedmann 2007.
 - Veien 2005 reported using the modified EASI (Eczema Area and Severity Index) score, which they calculated as the sum of the pruritus scores (0 to 3) and the EASI score. The modified EASI decreased from 8.9 to 6.8 in the montelukast group (n = 25) and from 9.5 to 7.6 in the placebo group (n = 28) (no standard deviations (SDs) provided). The difference between the groups was not significant (P = 0.46, confidence interval not stated)
- ii) Primary outcome 2: effect of long-term control
 - We defined three months or more as long term. We found no data evaluating this outcome, as the longest included study was of only eight weeks' duration.
- iii) Primary outcome 3: adverse events All three studies reported on this outcome (total of 131 followed participants).
 - We judged the quality of evidence for the outcome adverse events as low, downgrading due to imprecision (small sample size and low event rate) and indirectness because only participants with moderate-to-severe eczema were included. Additionally, these were treatment studies, and as such not specifically designed to detect this outcome.

Montelukast versus conventional treatment

- i) Primary outcome 1: change in disease severity in the short term and long term
 - Two of the five included studies used this comparison (involving 63 participants).
 Treatment with montelukast was compared with conventional treatment for four weeks in the Rahman 2006 study and six weeks in the Capella 2001 study.
 - \circ Rahman 2006 showed that the SCORAD score (mean \pm SD) decreased for the montelukast group from 52.70 \pm 15.95 to 37.41 \pm 6.04 at 4 weeks (P = 0.003), but the score only changed from 53.31 \pm 15.17 to 48.58 \pm 14.37 (P = 0.088) in the conventional treatment group.
 - \circ The mean difference in improvement in disease severity between groups was 10.57 (95% CI 4.58 to 16.56, P < 0.001, n = 31), in favour of the montelukast group.
 - In the other study, no standard deviation was provided; therefore, we were unable to pool the data from this study with that of Rahman 2006 without having to make serious assumptions about the exact P value and true standard deviation.
 - We judged the quality of evidence for this outcome as very low, downgrading due to risk of bias, indirectness, and imprecision because outcome assessors were not blinded, and the sample size of each study was small.
- ii) Primary outcome 2: effect of long-term control
 - We defined three months or more as long term. We found no data evaluating this outcome
- iii) Primary outcome 3: adverse events



- We judged the quality of evidence on adverse events as low, downgrading due to imprecision and indirectness because only 63 participants were evaluated, [...].
- Neither of the studies reported any adverse effects in the montelukast group (32 participants) (Capella 2001; Rahman 2006)

Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

The findings of this review are limited to montelukast. There was a lack of evidence addressing the review question, and the quality of the available evidence for most of the measured outcomes was low. Some primary and secondary outcomes were not addressed at all, including long-term control.

We found no evidence of a difference between montelukast (10 mg) and placebo on disease severity, pruritus improvement, and topical corticosteroid use. Very low-quality evidence means we are uncertain of the effect of montelukast (10 mg) compared with conventional treatment on disease severity. Participants in only one study reported adverse events, which were mainly mild (low-quality evidence).

There is no evidence that LTRA is an effective treatment for eczema. Serious limitations were that all studies focused on montelukast and only included people with moderate-to-severe eczema, who were mainly adults; and that each outcome was evaluated with a small sample size, if at all.

Further large randomised controlled trials, with a longer treatment duration, of adults and children who have eczema of all severities may help to evaluate the effect of all types of LTRA, especially on eczema maintenance.

Kommentare zum Review

• Die Studiendauern sind mit 4-8 Wochen sehr kurz.

Matterne U et al., 2019 [16].

Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema.

Fragestellung

"To assess the effects of oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment in adults and children with eczema."

Methodik

Population:

 People of all ages with a clinical diagnosis of eczema, identified as 'atopic eczema' or 'eczema', made by a dermatologist or a physician.

Intervention:

 Oral antihistamines (H1 antagonists) of all classes (sedating, non-sedating) given as addon therapy to topical treatments for eczema (e.g. topical corticosteroids, topical immunomodulators, other topical eczema therapies, either alone or combined).

Komparator:

 Placebo as add-on therapy to topical treatment, or no additional treatment as add-on therapy to topical treatment



Endpunkte:

- Primary outcomes
 - Mean change in patient-assessed symptoms of eczema, as measured by a standardised or validated eczema symptoms score
 - Proportion of participants reporting adverse effects and serious adverse events throughout the study period
- Secondary outcomes
 - Mean change in physician-assessed clinical signs, as measured by a standardised or validated eczema signs score
 - Mean change in quality of life, as measured by a standardised or validated quality of life measure
 - Number of eczema flares, measured by, for example, 'escalation of treatment' or 'use of topical anti-inflammatory medications'

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 9 May 2018 Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2018,Issue 4), the Cochrane Library, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), The Global Resource of EczemA Trials - Centre of Evidence Based Dermatology
- Several trial registries up to 10 May 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

 Risk of bias according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

36 references referring to a total of 25 RCTs

Interventions:

- First-generation H1 AH:
 - Chlorpheniramine (Frosch 1984; Nuovo 1992).
 - Chlorpheniramine maleate (Munday 2002).
 - Hydroxyzine (Monroe 1992).
 - Ketotifen (Falk 1993; likura 1992; Leon 1989).
- Second-generation or newer H1 AH, or both:
 - Acrivastine (Doherty 1989).
 - Azelastine (no longer in use) (Henz 1998).
 - Cetirizine (Cambazard 2001; Diepgen 2002; Hannuksela 1993; Henz 1998; Jung 1989; LaRosa 1994; Tharp 1998).
 - o Levocetirizine (Kircik 2013; Simons 2007).
 - o Fexofenadine (Kawashima 2003).
 - o Loratadine (Kimura 2009; Langeland 1994; Monroe 1992; Ruzicka 1998).
 - Olapatadine (Kuniyuki 2009).
 - Tazifylline LN2974 (Savin 1986).



- Terfenadine (no longer in use) (Berth Jones 1989; Doherty 1989; Hjorth 1988; Nuovo 1992).
- Duration of the oral application of H1 AH was
 - short term (up to one week) in five studies (Berth Jones 1989; Jung 1989; Kawashima 2003; Monroe 1992; Savin 1986),
 - medium term (from one to six weeks) in 11 studies (Doherty 1989; Frosch 1984;
 Hannuksela 1993; Henz 1998; Hjorth 1988; Kimura 2009; Kircik 2013; Langeland 1994; Munday 2002; Nuovo 1992; Ruzicka 1998), and
 - long term (over more than six weeks) in nine studies (Cambazard 2001; Diepgen 2002; Falk 1993; likura 1992; Kuniyuki 2009; LaRosa 1994; Leon 1989; Simons 2007; Tharp 1998).

Charakteristika der Population:

- 3285 participants
- 8 studies (participants = 1941) investigated children (aged 0 to 12 years) or adolescents (aged 12 to 18 years), or both
 - o Cambazard 2001: 1 to 5 year old children
 - Diepgen 2002: infants (1 to 2 years of age)
 - o likura 1992: elementary school children
 - o Jung 1989: 3 to 6 year old children
 - o LaRosa 1994: 6 to 12 year old children
 - Leon 1989: Ketotifen group: Age: mean = 5.95 years; SD = 3.41; Placebo group: M = 5.92 years; SD = 2.70
 - Munday 2002: Age: median: 7 years (range 1 to 12 years)
 - o Simons 2007: Levocetirizine group: Age: M = 19.3 months; Placebo: M = 19.4 months
- Seventeen studies (participants = 1325) conducted with adults
- Most studies failed to report on the severity of eczema (Berth Jones 1989; Cambazard 2001; Doherty 1989; Falk 1993; Frosch 1984; Henz 1998; Hjorth 1988; Jung 1989; Kawashima 2003; Kimura 2009; Kircik 2013; Kuniyuki 2009; LaRosa 1994; Leon 1989; Munday 2002; Nuovo 1992; Ruzicka 1998; Simons 2007; Tharp 1998).
- Two studies included individuals with at least moderate eczema (Monroe 1992; Savin 1986), two with moderate to severe eczema (Hannuksela 1993; Langeland 1994), one with moderate eczema (likura 1992), and one with mild to moderate eczema (Diepgen 2002).



Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Otherbias
Berth Jones 1989	?	?	?	?	•	•	?
Cambazard 2001	?	?	?	?	?	?	?
Diepgen 2002	?	?	?	?	•	?	?
Doherty 1989	?	?	?	?	•	?	?
E-11, 4000	?	?	•	?	•	?	?
Falk 1993		_					
Falk 1993 Frosch 1984	•	?	?	?	•	?	?

Henz 1998	?	?	?	?	?	?	?
Hjorth 1988	?	?	?	?	•	?	?
likura 1992	?	?	?	?	•	?	?
Jung 1989	?	?	?	?	?	?	?
Kawashima 2003	•	•	•	?	•	?	?
Kimura 2009	•	?	?	?	?	?	?
Kircik 2013	?	?	?	?	?	•	?
Kuniyuki 2009	•	?	?	?	?	?	?
Langeland 1994	?	?	?	?	?	?	?
LaRosa 1994	?	?	?	?	•	?	?
Leon 1989	?	?	?	?	•	?	?
Monroe 1992	?	?	?	?	•	?	?
Munday 2002	?	?	?	?	•	?	?
Nuovo 1992	?	?	•	?	•	?	?
Ruzicka 1998	?	?	?	?	•	?	?
Savin 1986	?	?	?	?	?	?	?
Simons 2007	?	?	?	?	•	•	?
Tharp 1998	?	?	?	?	?	?	?

Studienergebnisse:

Due to clinical diversity among studies in terms of duration of the intervention, the H1
AH used, and doses provided, as well as variation in the concomitant topical treatment
allowed and in outcome assessment (see Table 3), we were unable to pool any of the
studies that we identified for inclusion in this review. Consequently, we have reported
the effects of interventions for each trial individually.

Cetirizine versus placebo:

- LaRosa 1994 reported the results of a long-term intervention (eight weeks; n = 23) conducted in children six to 12 years of age. Investigators compared 5 mg cetirizine for children ≤ 30 kg and 10 mg for children > 30 kg versus placebo.
- Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
- Cetirizine showed a significant advantage over placebo at week 8 (Chi² 4.55; P < 0.05) with regard to pruritus assessed by a diary, which favours the intervention group.
- Results as presented not reproducible, no data could be extracted for analysis
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Primary outcome 2. Proportion of participants reporting adverse: effects and serious adverse events throughout the study period
- Investigators observed no adverse events and provided no study data for analysis



- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Secondary outcome 1. Mean change in physician-assessed clinical signs
- No significant differences between groups observed
- No data from this study available for analysis
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Secondary outcome 3. Number of eczema flares
- Investigators measured the use of concomitant therapy
- 18% in the active treatment group and 82% in the placebo group reported use of concomitant therapy (disodium cromoglycate, procaterol, steroids); Chi² test: P < 0.01; RR 0.22, 95% CI 0.06 to 0.80; P= 0.02; participants = 22)
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size)

Chlorpheniramine maleate BP (2 to 4 mg/d (age dependent) or twice that amount) versus placebo

- Munday 2002 reported the results of an intermediate-term (one month) intervention
- Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
- Participants rated the severity of pruritus (ranked) as none, minimal, mild, or moderate between days 1 and 29
- No significant differences (P = 0.745 based on the Cochran-Mantel-Haenzsel test) between intervention and placebo groups (stratified for age groups and controlling for baseline differences) in severity of night-time pruritus
- Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
- Primary outcome 2. Proportion of participants reporting adverse effects and serious adverse events throughout the study period
- No significant differences between groups (RR 0.95, 95% CI 0.49 to 1.82; P = 0.87; participants = 151).
- Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
- Secondary outcome 1. Mean change in physician-assessed clinical signs
- Investigators presented this outcome as a composite score consisting of five symptoms (erythema, excoriation, dryness, lichenification, exudation and crusting).
- No significant differences between groups at day 1 (P = 0.479), day 15 (P = 0.33), or day 29 (P = 0.53). No data were available for analysis.
- Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
- Secondary outcome 3. Number of eczema flares



- Assessed as the amount of 1% hydrocortisone in grams used and analysed data separately for age groups one to five years and six to 12 years
- No significant differences between intervention and placebo groups, neither in the age group one to five years (MD -1.30, 95% CI -5.96 to 3.36; P = 0.58; participants = 61) nor in the age group six to 12 years (MD 1.60, 95% CI -2.53 to 5.73; P = 0.45; participants = 90)
- Quality of evidence downgraded by two levels from high to low due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias) with serious imprecision (wide CI due to small sample size or high variability in outcome measurements).

Ketotifen versus placebo:

- Leon 1989 investigated a long-term intervention (nine weeks) of ketotifen (2 mg/d) in a small sample of children (n = 20).
- Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
- Intensity of day and night pruritus assessed on a scale from 0 to 3 (absent = 0, mild = 1, moderate = 2, intense = 3
- Study authors stated that differences in both daytime and night-time pruritus between visit 1 and week 9 were not significant for the placebo group but showed significant improvement for the ketotifen group (P = 0.01 for nighttime and P = 0.005 for daytime pruritus comparisons). However, investigators carried out no comparison between groups, and as we could extract no data from the study, no inference could be made about whether ketotifen has an effect on pruritus over placebo.
- Quality of evidence downgraded by two levels from high to low due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias) and imprecision (small sample size).

Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

Based on the main comparisons, we did not find consistent evidence that H1 AH treatments are effective as 'add-on' therapy for eczema when compared to placebo; evidence for this comparison was of low and moderate quality. However, fexofenadine probably leads to a small improvement in patient-assessed pruritus, with probably no significant difference in the amount of treatment used to prevent eczema flares. Cetirizine was no better than placebo in terms of physician-assessed clinical signs nor patient-assessed symptoms, and we found no evidence that loratadine was more beneficial than placebo, although all interventions seem safe.

The quality of evidence was limited because of poor study design and imprecise results. Future researchers should clearly define the condition (course and severity) and clearly report their methods, especially participant selection and randomisation; baseline characteristics; and outcomes (based on the Harmonising Outcome Measures in Eczema initiative).

Kommentare zum Review

- Ergebnisse lediglich auf Ebene einzelner, kleiner Primärstudien.
- Keine Angabe zum Schweregrad in den relevanten Studien.
- Es ist unklar, ob eine Hintergrundtherapie in den Placeboarmen verabreicht wurde (und wenn ja, welche).



Sawangjit R et al., 2020 [19].

Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis

Fragestellung

To assess the comparative efficacy and safety of different types of systemic immunosuppressive treatments for moderate to severe eczema using network meta-analysis and to generate rankings of available systemic immunosuppressive treatments for eczema according to their efficacy and safety.

Methodik

Population:

 We considered participants of all ages with a clinical diagnosis of moderate to severe atopic eczema

Intervention:

 at least one systemic immunosuppressive or immunomodulatory therapy for eczema, or a combination of treatments from the following: systemic corticosteroids, cyclosporin A (ciclosporin), methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, interferon gamma, intravenous immunoglobulin (IVIG), psoralen-ultraviolet A (PUVA), apremilast, dupilumab, mepolizumab, omalizumab, and others, including new immunosuppressive or immunomodulatory agents

Komparator:

Placebo

Endpunkte:

Proportions of participants who achieved EASI75 (achieved 75% improvement in EASI score) at short-term (N 16 weeks) and long-term (> 16 weeks) durations, Proportions of participants who achieved POEM50 (achieved 50% improvement in POEM score) at short-term and longterm durations, Proportions of participants who achieved an Investigators' Global Assessment or Physicians' Global Assessment value of 0 or 1 (clear or almost clear) (IGA 0/1) at short-term and long-term durations

Recherche/Suchzeitraum:

The Cochrane Skin Information Specialist searched the following databases up to 25
August 2019, using the following strategies based on the draP strategy for MEDLINE in
our published protocol (Sawangjit 2018): Cochrane Skin Group Specialised Register;
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2019, Issue 8); MEDLINE via
Ovid (from 1946); Embase via Ovid (from 1974); GREAT database.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias Tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

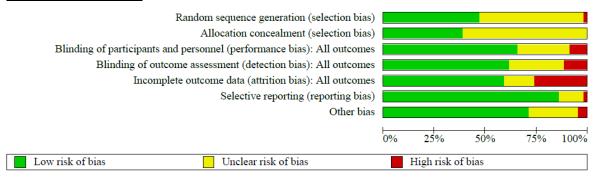
 This review included 74 trials. A total of 8177 participants were randomised to different interventions.



Charakteristika der Population:

- The mean or median age in included trials ranged from 2 to 84 years, with an overall mean or median age of 32 years. Seven of 74 trials determined the effects of systemic treatment in children with reported overall mean or median age ranging from 3.6 to 14.5 years
- Trials included more men (54.7%; 3824 participants) than women. Age and gender were unreported for 419 and 902 participants (10 and 20 studies), respectively.
- All trials included participants with moderate to severe eczema. However, most of the studies (46/74; 62%) included participant with moderate to severe eczema without separately reporting outcomes for moderate or severe disease. Twenty-eight trials (28/74; 38%) included only participants with severe eczema. Only 30 studies (40%) provided information on the duration of the participants' condition. Among those reported, the average duration of disease was 23 years (SD 8.4 years), with a range of 1 to 37 years.
- Of all the included trials, 60 trials provided a co-intervention, mainly consisting of emollients or topical corticosteroids, or both (81.1%).
- The total duration of included trials ranged from 2 weeks for prednisolone to 60 months for methotrexate (MTX), whereas treatment duration varied from a single dose (CIM331, KPL-716) to 60 months of treatment (MTX).
- Most of the included trials were placebo-controlled (48/74; 65%), 34% were head-to-head studies (15% assessed effects of different doses of the same drug), and 1% were multi-armed studies with both an active comparator and placebo.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Proportion of participants who achieved 75% improvement in EASI (EASI75) during short-term follow-up (< 16 weeks)



Direct evidence

Summary of findings 1. Summary of findings for EASI75 during short-term follow-up

Estimates of effects, confidence intervals, and certainty of evidence for the proportion of participants who achieved EASI75 with any systemic intervention compared with placebo in the short term (≤ 16 weeks)

Patient or population: patients with moderate to severe eczema

Intervention: dupilumab, tralokinumab, tezepelumab, GBR830, lebrikizumab, ustekinumab, ASN002

Comparison: placebo

Outcome: achieving 75% improvement in Eczema Area and Severity Index (EASI75); range of follow-up between 4 weeks and 16 weeks

Settings: all participants were recruited from a hospital setting

Network geometry plots: Figure 4

Total studies: 14 RCTs Total participants:	Relative effect (95% CI)	Anticipate	ed absolute	effect (95% CI)	Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
3851	(9370 CI)	Without inter- vention	With in- terven- tion	Difference	- (LINEMA)	
Dupilumab	RR 3.04	184 per 1000	560 per 1000	376 fewer per 1000	High	92.7
(8 RCTs; 1978 participants)	(2.51 to 3.69) Network estimate	1000	1000	(278 fewer to 496 fewer)		
Tralokinumab	RR 2.54	184 per	468 per	284 fewer per 1000	Low	78.2
(1 RCT; 153 participants)	(1.21 to 5.34) Network estimate	1000	1000	(39 fewer to 800 fewer)	confidence in estimate due to major concern of within-study bias	
Tezepilumab	RR 1.70	184 per	313 per	129 fewer per 1000	Low	57.3
(1 RCT; 153 participants)	(0.85 to 3.40) Network estimate	1000	1000	(442 fewer to 28 more)	confidence in estimate due to major concern of imprecision	
GBR830	RR 1.91	184 per	352 per	168 fewer per 1000	Low	48.6
(1 RCT; 55 participants)	(0.46 to 8.02)	1000	1000	(1293 fewer to 99 more)	confidence in estimate due to major concern of imprecision	
	Network estimate					
Lebrikizumab	RR 1.40	184 per	258 per	74 fewer per 1000	Very low	45
(1 RCT; 46 participants)	(0.83 to 2.36) Network estimate	1000	1000	(251 fewer to 31 more)	confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	
ASN002	RR 1.50	184 per 1000	276 per 1000	92 fewer per 1000	Low	37.5
(1 RCT; 27 participants)	(0.38 to 5.92) Network estimate	1000	1000	(907 fewer to 114 more)	confidence in estimate due to major concern of imprecision	
Ustekinumab	RR 0.91 (0.28 to 2.97)	184 per	168 per	17 more per 1000	Very low	19.6
(1 RCT; 52 participants)	Network estimate	1000	1000	(363 fewer to 133 more)	confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	
Placebo	Reference comparator	Refer- ence com- parator	Not es- timable	Not estimable	Reference comparator	21

CI: confidence interval; EASI: Eczema Area and Severity Index (EASI75 = proportion of participants who achieved 75% improvement in EASI score); RR: risk ratio; SUCRA: surface under the cumulative ranking (SUCRA was expressed as a percentage between 0 (when a treatment is certain to be the worst) and 100% (when a treatment is certain to

GRADE Working Group grades of evidence (or certainty of evidence). High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

Network meta-analysis

In terms of achieving EASI75, dupilumab and tralokinumab were superior to placebo (RR 3.04, 95% CI, 2.51 to 3.69; RR 2.54, 95% CI 1.21 to 5.34, respectively). These results supported the finding from direct evidence. Dupilumab was probably associated with a



higher likelihood of achieving EASI75 compared to lebrikizumab (RR 2.18, 95% CI 1.25 to 3.81) and ustekinumab (RR 3.35, 95% CI 1.01 to 11.10). When only trials with low risk of bias were included, only dupilumab was still more effective than placebo (RR 2.53, 95% CI, 2.04 to 3.15) for this outcome.

Ranking analysis for short-term EASI75 outcomes performed with SUCRA strongly suggest that dupilumab was the most effective treatment among all systemic treatments in the network (versus placebo: 3.04, 95% CI 2.51 to 3.69; SUCRA = 92.7; high-certainty evidence), followed by tralokinumab (versus placebo: RR 2.54, 95% CI 1.21 to 5.34; SUCRA = 72; low-certainty evidence) and tezepelumab (versus placebo: RR 2.54, 95% CI 1.21 to 5.34; SUCRA = 49.6; low-certainty evidence).

Proportion of participants who achieve 75% improvement in EASI (EASI75) during long-term follow-up

Summary of findings 2. Summary of findings for EASI75 during long-term follow-up

Estimates of effects, confidence intervals, and certainty of evidence for the proportion of participants who achieved EASI75 with any systemic intervention compared with placebo in the long term (> 16 weeks)

Patient or population: patients with moderate to severe eczema

Intervention: dupilumab and ustekinumab

Comparison: placebo

Outcome: achieving 75% improvement in Eczema Area and Severity Index (EASI75); range of follow-up between 6 months and 13 months

Settings: all participants were recruited from a hospital setting

Network geometry plots: Figure 4

Total studies: 3 RCTs Total participants:	Relative effect (95% CI)	Anticipated ab	solute effect	(95% CI)	Certainty of evidence - (CiNEMA)	SUCRA
1241			Difference	- (CINCIPA)		
Dupilumab	RR 2.59	200 per 1000	518 per	318 fewer per 1000	Very low	N/A
(2 RCTs; 764 participants)	(1.87 to 3.60) Pair-wise estimate		1000	(174 fewer to 520 few- er)	confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of heterogeneity	
Ustekinumab (1 RCT; 52 participants)	RR 1.17 (0.4 to 3.45) Pair-wise estimate	200 per 1000	234 per 1000	34 fewer per 1000 (490 fewer to 120 more)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of im- precision	N/A
Placebo	Reference comparator	Reference comparator	Not es- timable	Not estimable	Reference comparator	N/A

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores during shortterm follow-up (< 16 weeks)

Direct evidence

 $\textbf{Summary of findings 3.} \quad \textbf{Summary of findings for POEM scores during short-term follow-up}$

Estimates of effects, confidence intervals, and certainty of evidence for Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores with any systemic intervention compared with placebo in the short term (< 16 weeks)

Patient or population: patients with moderate to severe eczema

Intervention: dupilumab

Comparison: placebo

Outcome: change in POEM scores; time of follow-up 16 weeks

Settings: all participants were recruited from a hospital setting

Network geometry plots: Figure 4

Total studies: 6 RCTs Total participants: 2680	Relative ef-	Anticipated absolute effe	Anticipated absolute effect (95% CI)						
	fect (95% CI)	Without intervention	With intervention	Difference	- evidence (CiNEMA)				
Dupilumab (5 RCTs; 1997 participants)	-	Mean of improving score was 5.18	Mean of improving score was 12.48 (11.79 to 13.18)	Mean difference in improv- ing POEM score was 7.3 higher (6.61 higher to 8.00 higher)	High	N/A			
Placebo	Reference comparator	Not estimable	Not estimable	Not estimable	Reference com- parator	N/A			



Proportion of participants experiencing serious adverse events (SAEs) during short-term follow-up (< 16 weeks)

Direct evidence

Summary of findings 4. Summary of findings for patients with SAEs during short-term follow-up

Estimates of effects, confidence intervals, and certainty of evidence for serious adverse events (SAEs) with any systemic intervention compared with placebo in the short term (<16 weeks)

Patient or population: patients with moderate to severe eczema

Intervention: dupilumab, tralokinumab, tezepelumab, apremilast, baricitinib, lebrikizumab, PF-04965842, QAW039, Timapiprant

Comparison: placebo

Outcome: serious adverse events (SAEs); range of follow-up between 1 month and 16 weeks

Settings: all participants were recruited from a hospital setting

Network geometry plots: Figure 4

Total studies: 17 RCTs Total participants:	Relative effect (95% CI)	Anticipat	ed absolute	effect (95% CI)	Certainty of evidence - (CiNEMA)	SUCRA
3972	(95% CI)	Without inter- vention	With in- terven- tion	Difference	- (LINEMA)	
QAW039	RR 0.09	54 per	5 per	49 more per 1000	Moderate	94.2
(1 RCT; 76 participants)	(0.01 to 0.76) Network estimate	1000	1000	(13 more to 53 more)	confidence in estimate due to some concern of within-study bias	
Dupilumab	RR 0.37	54 per	20 per	34 more per 1000	Low	75.5
(9 RCTs; 1663 participants)	(0.23 to 0.59) Network estimate	1000	1000	(22 more to 44 more)	confidence in estimate due to major concern of within-study bias	
Timapiprant	RR 0.34	54 per	18 per 1000	36 more per 1000	Low	74
(1 RCT; 70 participants)	(0.07 to 1.62) Network estimate	1000 nate		(33 fewer to 50 more)	confidence in estimate due to major concern of imprecision	
Tezepelumab	RR 0.65	54 per	35 per	19 more per 1000	Low	54.9
(1 RCT; 56 participants)	(0.11 to 3.77) Network estimate	1000	1000	(149 fewer to 48 more)	confidence in estimate due to major concern of imprecision	
Lebrikizumab	RR 0.85	54 per	46 per	8 more per 1000	Very low	47.7
(1 RCT; 156 participants)	(0.17 to 4.25) Network estimate	1000	1000	(175 fewer to 45 more)	confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of impreci- sion	
PF-04965842	RR 0.93	54 per	50 per	4 more per 1000	Very low	45.5
(1 RCT; 211 participants)	(0.20 to 4.35)	1000	1000	(181 fewer to 43 more)	confidence in estimate	
	Network estimate				due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	
Tralokinumab	RR 1.67	54 per	90 per	36 fewer per 1000	Very low	31.1
(1 RCT; 153 participants)	(0.20 to 13.93) Network estimate	1000	1000	(697 fewer to 43 more)	confidence in estimate due to major concern of within-study bias and imprecision	
Apremilast	RR 3.73	54 per	201 per	147 fewer per 1000	Low	20
(1 RCT; 121 participants)	(0.20 to 71.1) Network estimate	1000	1000	(3,780 fewer to 43 more)	confidence in estimate due to major concern of imprecision	
Baricitinib	RR 4.61	54 per	249 per	195 fewer per 1000	Very low	16.5
(1 RCT; 75 participants)	(0.24 to 87.25) Network estimate	1000	1000	(4650 fewer to 41 more)	•	
Placebo	Reference comparator	Refer- ence com- parator	Not es- timable	Not estimable	Reference comparator	40.5

Network meta-analysis

 QAW039 and dupilumab appeared safer than placebo in terms of having a lower proportion of participants with SAEs at short-term follow-up. Among the active



treatments, apremilast and baricitinib appeared to be associated with a higher rate of SAEs compared to QAW039 (RR 41.99, 95% CI 1.09 to 1610.39; RR 51.85, 95% CI 1.36 to 1978.53). There was no difference between other active treatments for this outcome.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study aimed to assess the efficacy and safety of different types of systemic immunosuppressive treatments for moderate to severe eczema. We analysed 74 trials including 8177 participants with eczema, comparing 29 systemic immunosuppressive treatments with placebo or other systemic immunosuppressive treatments.

Our primary outcome measures were proportions of participants who achieved 75% improvement in Eczema Area and Severity Index scores (EASI75) and improvement in Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores; safety outcomes consisted of the proportions of serious adverse events (SAEs) and any infection; however, no more than 19 studies assessed any of the primary outcomes.

Our findings are presented separately for short-term (N 16 weeks) and long-term (> 16 weeks) follow-up and pertain to moderate to severe atopic eczema. However, follow-up was mainly short term, with only three studies following up with participants for longer than a year. Ciclosporin was the most investigated systemic treatment (24 trials), followed by dupilumab (12 studies).

With a high degree of certainty, network meta-analysis (NMA) indicates that when compared to placebo, dupilumab is likely to be the more effective treatment for eczema and is ranked highest among the biological treatments in terms of achieving EASI75 and improving POEM scores during short-term follow-up (Summary of findings 1; Summary of findings 3). Dupilumab was the only immunosuppressive agent for which improvement in POEM in the short term was evaluated.

We are uncertain of the effect of dupilumab on achieving EASI75 in the long term when compared against placebo, as the certainty of this evidence is very low (Summary of findings 2). We are uncertain how conventional immunosuppressive treatments rank for our primary efficacy or safety outcomes compared with newer treatments such as the biological agent dupilumab due to lack of comparative data.

NMA suggests that tralokinumab may be more effective than placebo in achieving EASI75 in the short term (low-certainty evidence; Summary of findings 1). None of the included studies assessing tralokinumab measured POEM in the short term or EASI75 in the long term.

Based on our NMA, we are uncertain of the effect of ustekinumab on achieving EASI75 in the short or long term when compared with placebo (very low-certainty evidence; Summary of findings 1). None of the included studies assessing ustekinumab measured POEM.

Low- and very low-certainty evidence means we are uncertain how the other immunosuppressive agents in Summary of findings 1 and Summary of findings 2 influence the achievement of short-term EASI75 when compared with placebo. Dupilumab and ustekinumab were the only immunosuppressive agents for which achievement of long-term EASI75 was evaluated.

Compared to placebo, QAW039 and dupilumab may be safer based on association of these treatments with fewer SAEs during short term follow-up, with evidence judged to have a low to moderate degree of certainty. For the other immunosuppressive agents when compared to placebo, we found no difference in SAEs during short term follow-up, but this finding is based on low- to very low certainty evidence (Summary of findings 4).



Evidence of a very low to low degree of certainty indicates there was no difference in the rate of any infection with systemic immunosuppressive treatments compared to placebo during short-term follow-up (Summary of findings 6).

When safety outcomes during long-term follow-up were assessed, evidence (which was of very low to low certainty) indicates there was no statistical difference in the proportions of participants with SAE when any immunosuppressive agent was compared to placebo (Summary of findings 5).

We did not identify differences in other adverse events (AEs), but dupilumab is associated with specific AEs, including eye inflammation and eosinophilia.

Implications for practice

With high certainty of available evidence, we conclude that dupilumab is the most effective of the biological treatments used to treat people with moderate to severe eczema, based on short-term NMA of EASI75 and POEM. Dupilumab is safer than other agents based on short-term safety data (N 16 weeks).

It is not currently possible to confidently rank the efficacy and safety of conventional immunosuppressive treatments for moderate to severe eczema compared with newer treatments such as biological agents for our primary efficacy and safety outcomes due to limited data.

Based on NMA, when compared to placebo, dupilumab increases the proportion of participants who achieve EASI75 and improves POEM score in the short term (high-certainty evidence). We are uncertain of the effect of dupilumab on EASI75 in the long term due to very low-certainty evidence. In addition, lack of long-term outcome data after cessation of immunosuppressive treatment renders difficulty in drawing conclusion on the long-term efficacy of any systemic treatment.

Based on NMA, when compared to placebo, tralokinumab may increase the proportion of patients who achieve EASI75 in the short term. Studies evaluating tralokinumab did not assess this outcome in the long term (low-certainty evidence).

Due to very low-certainty evidence, we are not certain of the effect of ustekinumab on the proportion of participants achieving EASI75 in the short or long term. This is based on NMA and comparison of ustekinumab to placebo.

Due to low- or very low-certainty evidence, we cannot be sure how other immunosuppressive agents for which our key outcomes were assessed affect the proportion of patients achieving short-term EASI75. These agents were compared against placebo.

The only immunosuppressive agent used to assess improvement in POEM score in the short term was dupilumab. Dupilumab and ustekinumab were the only immunosuppressive agents for which EASI75 was evaluated in the long term.

Based on low- to moderate-certainty evidence, QAW039 and dupilumab show a lower proportion of participants with SAEs assessed in the short term when compared with placebo. However, no difference is seen in the proportion of participants with SAEs assessed in the short term when other immunosuppressive agents are compared to placebo (low- to very low-certainty evidence).

Based on low- or very low-certainty evidence, we found no evidence of a difference in risk of any infection (measured in the short or long term) or in the proportion of participants with SAEs assessed in the long term when immunosuppressive agents were compared with placebo.

We did not identify differences in other AEs, but dupilumab is associated with specific AEs, including eye inflammation and eosinophilia.



3.3 Systematische Reviews

Agache I et al., 2021 [2].

Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI biologicals guidelines.

Siehe auch folgende systematische Reviews mit vergleichbaren Ergebnissen:

- Xu et al., 2017 [23]. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults
- Snast I et al., 2018 [21]. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis
- Wang FP et al., 2018 [22]. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This systematic review evaluates the efficacy, safety and economic impact of dupilumab compared to standard of care for uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis (AD).

Methodik

Population:

patients (≥12 years or older) with confirmed diagnosis of moderate-to-severe AD

Intervention:

dupilumab

Komparator:

standard of care or the best standard of care

Endpunkt:

• SCORAD 75; EASI 50 or 75; and pruritus and safety (drug-related adverse events (AE) and drug-related serious AE (SAE)); IGA, resource utilization, rescue medication use, pain, sleep disturbance, symptoms of anxiety and depression, and quality of life (QoL)

Recherche/Suchzeitraum:

• MEDLINE (via PubMed, February 2020); (b) Cochrane Controlled Trials Register (via The Cochrane Library, February 2020); and (c) EMBASE (via Ovid, February 2020).

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

The SR for the efficacy and safety included seven RCTs

Population



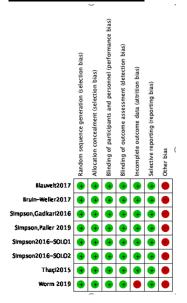
Author, Year, trial number, and name	Study design (Number of subjects included)	Age (years) Placebo vs. <u>Qupilumab</u>	Population	Intervention	Control	Follow up
Blauvelt 2017 NCT02260986 LIBERTY AD CHRONOS	Multicenter RCT (N=421)	Mean (95% CI) 34.0 (25.0–45.0) vs. 40.5 (28.0–49.0)	>18 years, moderate-to- severe AD and inadequate response to topical corticosteroids (TCS)	Qupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg) +TCS	Matching placebo +TCS	52weeks
Thaci 2015, Simpson 2016 NCT01859988 TROPOS	Multicenter RCT (N=125)	Mean (SD) 37.2 (13.1) vs. 39.4 (12.1)	>18 years, moderate to- severe AD not adequately controlled by topical treatments, or for whom systemic treatment was inadvisable.	<u>Qupilumab</u> 300 (q2w), (loading dose, 600mg).	Matching placebo	16 weeks
Simpson 2016 Simpson, Eric 2017 NCT02277743 SOLO 1	Multicenter RCT (N=448)	Median (IGR) 39.0 (27.0–50.5) vs. 38.0 (27.5–48.0)	>18 years with moderate-to- severe AD whose disease was inadequately controlled by topical treatment	<u>Qupilumab</u> 300 (q2w), (loading dose, 600mg).	Matching placebo	16 weeks
Simpson 2016 Simpson,Eric 2017 NCT02277769 SOLO 2	Multicenter RCT (N=469)	Median age (IQR) 35.0 (25.0–47.0) vs. 34.0 (25.0–46.0)	>18 years with moderate-to- severe AD whose disease was inadequately controlled by topical treatment	<u>Qupilumab</u> 300 (q2w), (loading dose, 600mg) +TCS	Matching placebo +TCS	16 weeks
De Bruin-Weller, 2017 NCT02755649 LIBERTY AD CAFE	Multicenter RCT (N=215)	Median (IQR) 37.5 (29.0–49.0) vs. 38.0 (25.0–47.0)	≥18 years with AD with inadequate response to/intolerance of Ciclosporin (CSA), or for whom continuation of systemic treatment was inadvisable.	Qupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg) + TCS	Matching placebo +TCS	16 weeks
Simpson, Paller 2019 NCT03054428 LIBERTY AD ADOL	Multicenter RCT (N= 167)	Mean (SD) 14.5 (1.8) vs. 14.5 (1.7)	≥12 to <18 years with moderate to severe AD inadequately controlled by topical treatment or for witom systems treatment was inadvisable.	Qupilumab 300 (q2w), (loading dose, 600mg)/ Qupilumab 200 (q2w), (loading dose, 400mg)	Matching placebo	16 weeks
Worm 2019 NCT02395133 LIBERTY AD SOLO-CONTINUE	Multicenter RCT (N= 252)	median (IQR) 37 (27.0-46.0) vs. 36 (26.0-48.0)	Dupilymab-treated patients (q2w/gw) who had achieved an Investigator's Global Assessment (IGA) score of 0 or 1 or 75%or greater improvement in EASI-75 at week 16 in SOLO studies	<u>Dupilumab</u> (q2w/gw) 300mg, with loading dose of 600mg	Matching placebo	36 weeks

Week 10 in 3010 studies

Worm 2019 reported a combined effect for patients received dupilumab 300mg, q2w and qw; SD: Standard deviation; IQR: Interquartile range; TCS: Topical corticosteroids; q2w: every 2 weeks; qw; every week;

 The RCTs included in the SR evaluated 1678 adults and 167 adolescents with moderateto-severe AD inadequately controlled by topical treatment. Follow-up under treatment ranged from 16 weeks36,37,39,40 to 1 year.38 One RCT recruited responders from SOLO trials and continued the intervention for another 36 weeks.41 In all trials evaluated, only regulatory-approved doses were considered.

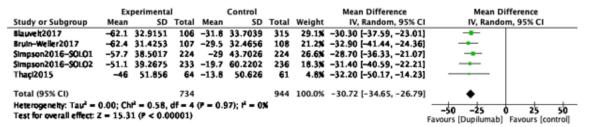
Qualität der Studien:



Studienergebnisse:



Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) score



Eczema Area and Severity Index (EASI)

2.1 Proportion of patients achieving EASI-75 (%)

	Dupilu	mab	Cont	rol		Risk Ratio	Risk	Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Rand	om, 95% CI
Blauvelt2017	73	106	73	315	28.5%	2.97 [2.34, 3.77]		-
Bruin-Weller2017	67	107	32	108	22.5%	2.11 [1.53, 2.93]		-
SImpson2016-SOLO1	115	224	33	224	21.6X	3.48 [2.48, 4.90]		
Simpson2016-SOLO2	103	233	28	236	19.5X	3.73 [2.56, 5.43]		
Thaci2015	33	61	7	61	7.9%	4.71 [2.26, 9.82]		
Total (95% CI)		731		944	100.0%	3.09 [2.45, 3.89]		•
Total events	391		173					
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$	0.03; Chř	= 8.22	2, df = 4	$\langle P=0 \rangle$	$.08$); $t^2 =$	51 %	0.1 0.2 0.5	2 5 10
Test for overall effect: 2							0.1 0.2 0.5 1 Favours[control]	

2.2 Proportion of patients achieving EASI-50 (%)

	Dupilu	mab	Conti	rol		Risk Ratio	Risk	Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Rande	om, 95% CI
Blauvelt2017	85	106	118	315	26.0X	2.14 [1.80, 2.54]		
Bruin-Weller2017	91	107	47	108	21.7%	1.95 [1.55, 2.46]		
SImpson2016-SOLO1	154	224	55	224	20.5X	2.80 [2.19, 3.58]		
SImpson2016-SOLO2	152	233	52	236	19.8X	2.96 [2.29, 3.83]		
Thaçi2015	48	61	18	61	11.9%	2.67 [1.77, 4.02]		
Total (95% CI)		731		944	100.0%	2.43 [2.04, 2.89]		•
Total events	530		290					
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$	0.02; Chr	= 9.93	, df = 4	(P = 0.	04); $l^2 =$	60%	h 2 0 5	4 -
Test for overall effect: 2	- 9 98 6	P < 0.0	100013	-			0.2 0.5 favours[control]	Favours[Dupilumab]

• IGA score achieved 0/1 and reduction of ≥2 points from baseline

	Dupilu	mab	Cont	rol		Risk Ratio	Risk	Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Rand	om, 95% CI
Blauvelt2017	41	106	39	315	33.0X	3.12 [2.14, 4.56]		
Bruin-Weller2017	43	107	15	108	17.3%	2.89 [1.71, 4.88]		
SImpson2016-SOLO1	85	224	23	224	26.6X	3.70 [2.42, 5.63]		-
Simpson2016-SOLO2	84	233	20	236	23.1%	4.25 [2.70, 6.69]		-
Total (95% CI)		670		883	100.0%	3.46 [2.79, 4.30]		•
Total events	253		97					
Heterogeneity: Tau ² = (0.00; Chr	- 1.66	3, df = 3	(P = 0.	.65); 12 =	0%	0.1 0.2 0.5	1 2 5 10
Test for overall effect: 2	= 11.16	(P < 0	.00001)				4 4	Favours[Dupilumab]

Pruritus

o Improvement in peak score on numerical rating scale (NRS) for pruritus ≥ 4 points

Dupilumab		Cont	rol		Risk Ratio	Risk	Ratio	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Rand	om, 95% CI
Blauvelt2017	60	102	59	299	30.3%	2.98 [2.25, 3.95]		
Bruin-Weller2017	67	107	32	108	26.0%	2.11 [1.53, 2.93]		-
Simpson,Gadkari2016	21	64	5	61	5.5%	4.00 [1.61, 9.95]		
Simpson2016-SOLO1	87	213	26	212	20.6%	3.33 [2.24, 4.94]		-
SImpson2016-SOLO2	81	225	21	221	17.7%	3.79 [2.43, 5.90]		-
Total (95% CI)		711		901	100.0%	2.96 [2.37, 3.70]		•
Total events	316		143					
Heterogeneity: Tau2 = 0	.02; Chr2	- 6.22	df = 4	(P = 0.3)	$18); t^2 = 3$	36%	h + 0 2 2 1 1	4 4 40
Test for overall effect: Z							0.1 0.2 0.5 1	i 2 5 10 Favours[Dupilumab

o Peak pruritus NRS score (LS mean % change from baseline)



	Exp	perimenta			Control			Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Blauveh2017	-56.2	41.8208	106	-28.6	43.004	315	24.7%	-27.60 [-36.87, -18.33]	-
Bruin-Weller2017	-53.9	32.4804	107	-25.4	43.1566	108	20.4%	-28.50 [-38.70, -18.30]	
SImpson2016-SOLO1	-51	45.8353	224	-26.1	55.0024	224	24.2%	-24.90 [-34.28, -15.52]	
Simpson2016-SOLO2	-44.3	42.255	225	-15.4	54.6328	221	25.8%	-28.90 [-37.98, -19.82]	
Thaci2015	-34.12	58.2801	61	5.15	58.8971	61	4.9%	-39.27 [-60.06, -18.48]	
Total (95% CI)			723			929	100.0%	-28.04 [-32.65, -23.43]	•
Heterogeneity: Tau ² = (Test for overall effect: 2				P = 0.8	1); r² = 0%				-100 -50 0 50 100
. 444 .4. 4.4.4.4. 4.1446		. h 4.44	442)						Favours [Dupilumab] Favours [control]

• Patient-Oriented Eczema Measure

	Exp	periment	al .		Control			Mean Difference	Mean D	ifference	
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% C	IV, Rando	m, 95% CI	
Blauvelt2017	-12.4	7.9462	106	-4.7	8.2636	315	28.2%	-7.70 [-9.47, -5.93]	-		
Bruin-Weller2017	-11.9	7.6029	107	-4.3	7.893	108	20.5%	-7.60 [-9.67, -5.53]	-		
Simpson,Gadkari2016	-9.8	11.384	64	-1.1	11.114	61	5.7%	-8.70 [-12.64, -4.76]			
SImpson2016-SOLO1	-11.6	9.1671	224	-5.1	12.8339	224	20.6%	-6.50 [-8.57, -4.43]	-		
Simpson2016-SOLO2	-10.2	9.3494	233	-3.3	11.2913	236	25.0%	-6.90 [-8.78, -5.02]	•		
Total (95% CI)			734				100.0%	-7.29 [-8.23, -6.35]	•		
	Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 1.51$, $df = 4$ ($P = 0.82$); $i^2 = 0\%$ Fest for overall effect: $Z = 15.23$ ($P < 0.00001$) Favours [Dupilumab] Favours [Control]										

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

	Ex	perimenta	a.i		Control			Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% C	IV, Random, 95% CI
Blauvelt2017	-4.9	7.0628	106	-3.6	7.3921	315	23.8%	-1.30 [-2.87, 0.27]	
Bruin-Weller2017	-6.1	6.8426	107	-2.3	7.1291	108	20.9%	-3.80 [-5.67, -1.93]	
Simpson,Gadkari2016	-4.3	10.1184	64	0	9.8784	61	10.2X	-4.30 [-7.81, -0.79]	·
Simpson2016-SOLO1	-5.2	9.1671	224	-3	12.8339	224	19.1%	-2.20 [-4.27, -0.13]	·
SImpson2016-SOLO2	-5.1	7.4795	233	-0.8	7.5275	236	26.0%	-4.30 [-5.66, -2.94]	-
Total (95% CI)			734			944	100.0%	-3.08 [-4.41, -1.75	•
Heterogeneity: Tau ² = 1	.29; Chi	² = 9.75,	df = 4	(P = 0.0)	(4); P = 59	9%			-20 -10 0 10 20
Test for overall effect: Z	= 4.55	(P < 0.000)	001)						Favours [Dupilumab] Favours [control]

• Quality of life measured by Dermatology Life Quality Index (DLQI)

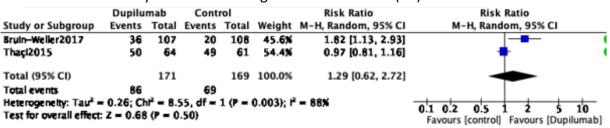
	Ex	perimenta	ıl .		Control			Mean Difference	Mean D	ifference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% (I IV, Rando	om, 95% CI
Blauvelt2017	-9.7	6.5635	106	-5.3	6.7399	315	26.3X	-4.40 (-5.85, -2.9)	i] 	1
Bruin-Weller2017	-9.5	5.8289	107	-4.5	6.238	108	21.4%	-5.00 [-6.61, -3.39) -	I •
Simpson,Gadkari2016	-6.9	10.1184	64	-1.3	8.6108	61	5.1%	-5.60 [-8.89, -2.3]	ı —	I •
Simpson2016-SOLO1	-9.3	7.3336	224	-5.3	9.1671	224	23.6X	-4.00 [-5.54, -2.46	i) - - -	I •
Simpson2016-SOLO2	-9.3	7.4795	233	-3.6	9.4094	236	23.6%	-5.70 [-7.24, -4.16	i] -	•
Total (95% CI)			734				100.0%	-4.80 [-5.55, -4.06	6] ♦	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.93, df = 4 (P = 0.57); i ² = 0% Test for overall effect: Z = 12.61 (P < 0.00001) Favours [Dup umab] Favours [control]										

• Global Individual Signs Score (GISS)

	Ex	perimenta	I		Control			Mean Difference	Mean D	ifference	
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% C	I IV, Rando	m, 95% CI	
Blauvelt2017	-53.1	34.4312	106	-28.2	35.4388	315	30.8%	-24.90 [-32.53, -17.27	1 -		
Bruin-Weller2017	-55.2	33.7062	107	-29	35.0091	108	21.3%	-26.20 [-35.39, -17.01] —		1
Simpson2016-SOLO1	-53.4	44.0019	224	-26.4	60.5026	224	18.7%	-27.00 [-36.80, -17.20	i ——		1
Simpson2016-SOLO2	-45.6	39.2675	233	-17.9	47.047	236	29.2%	-27.70 [-35.54, -19.86	i ——		-
Total (95% CI)			670			883	100.0%	-26.39 [-30.62, -22.15	i		
Heterogeneity: Tau ² = (Test for overall effect: 2				(P = 0.9	97); 12 = 01	ĸ			-50 -25 Favours [Dupilumab]		50

Safety

Patients with any treatment-emergent adverse events (AE)





Patients with any treatment-emergent Severe adverse events (SAE)

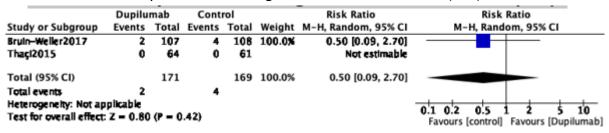


TABLE 3 Summary of evidence for the outcomes of interest. Adult atopic dermatitis population: Dupilumab efficacy and safety compared to standard of care

	No. of			Anticipated	absolute effects
Outcomes	participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)p	Risk with Standard of care	Risk difference with Dupilumab
SCORAD Assessed with least square (LS) mean % change from baseline	1678 (5 RCTs) ^{1,2,3,4} 16-52 wk	⊕⊕⊕ HIGH ^{5,a,b}	-	-	MD - 30.72% (-34.65 to -26.79) ^d
EASI-75 Assessed with proportion of patients achieving EASI-75 (%)	1675 (5 RCTs) ^{1,2,3,4} 16-52 wk	⊕⊕⊕ HIGH ^{6,7,b,d,e}	RR 3.09 (2.45 to 3.89)	183 per 1000	+383 per 1,000 (+266 to +530)
Pruritus Assessed with improvement in peak score on NRS for pruritus ≥ 4 points	1612 (5 RCTs) ^{1,2,4,5} 16-52 wk	⊕⊕⊕ HIGH ^{9,10,b,f}	RR 2.96 (2.37 to 3.70)	159 per 1000	+311 per 1,000 (+217 to +429)
Treatment-related adverse events (AEs) Assessed with number of patients reporting AEs	340 (2 RCTs) ^{2,3} 16 wk	⊕⊕⊖⊖⊖ LOW ^{b,m,n}	RR 1.29 (0.62 to 2.72)	408 per 1000	+118 per 1,000 (-155 to +702)
Treatment-related severe adverse events (SAE) Assessed with number of patients reporting AAEs	340 (2 RCTs) ^{2,3} 16 wk	⊕○○○ VERY LOW ^b	RR 0.50 (0.09 to 2.70)	per 1000	-12 per 1,000 (-22 to +40)
Rescue medication use Assessed with number of patients who received any rescue therapy	1406 (4 RCTs) ^{1,2,4} 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^b	RR 0.36 (0.28 to 0.46)	422 per 1000	-270 per 1,000 (-304 to -228)
Sleep disturbance—Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) Assessed with: LS mean change from baseline	1678 (5 RCTs) ^{1,2,4,5} 16-52 wk	⊕⊕⊕ HIGH ^{6,11,b,g}	_	_	MD -7.29 points (-8.23 to -6.35) ⁱ
Pain Assessed with proportion of patients with no problem of the EQ-5D item 4 (pain/discomfort)	215 (1 RCT) 16 wk	⊕⊕⊕⊕ нібнь	RR 1.89 (1.44 to 2.49)	370 per 1000	+330 per 1,000 (+163 to +552)
Symptoms of anxiety and depression Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (HADS) Assessed with the LS mean change from baseline	1678 (5 RCTs) ^{1,2,4,5} 16-52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^b	-	-	MD - 3.08 points (-4.41 to -1.75) ^{12,j}
Quality of life measured with Dermatology Life Quality Index (DLQI) Assessed with: LS mean change from baseline Scale from 0 to 30	1678 (5 RCTs) ^{1,2,4,5} 16-52 wk	⊕⊕⊕ HIGH ^{b,j}	-	-	MD - 4.8 points (-5.55 to -4.06) ^{l,m}

Anmerkung/Fazit der Autoren

<u>Agache et al.</u>: The current systematic review showed that dupilumab as add-on treatment for moderate-to-severe AD in adults and adolescents significantly reduces short-term (16 weeks) AD symptoms, severity, use of rescue medication, and improves quality of life. For adults, there is good evidence for long-term efficacy (52 weeks). Dupilumab may increase short-term drug-related AE. The evidence for severe drug-related AE is very uncertain. All RCTs were mainly powered for efficacy and less powered to show rare adverse events which are now frequently reported in the postmarketing literature.



This SR is the most up to date review on the effectiveness, safety and economic impact on dupilumab in AD. Similar to previous SRs, the current analysis reinforces the short-term (16 weeks) efficacy of dupilumab in improving SCORAD, EASI, IGA, pruritus and quality of life.49-51 In addition, the current SR provides evidence for long-term (52 weeks) benefit in adults.

49. Wang F-P, Tang X-J, Wei C-Q, et al. Dupilumab treatment in moderate- to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Dermatol Sci. 2018;90(2):190-198.

50. Snast I, Reiter O, Hodak E, et al. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. Am J Clin Dermatol. 2018;19(2):145-165.

51. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020;156(6):1-10.

Dupilumab demonstrated a significant short-term benefit for the adults and adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis, by improving symptoms and disease severity, reducing the use of rescue medications and improving the quality of life. For adults, there is evidence for long-term benefit. Thresholds for cost-effectiveness are probably acceptable for some high-income countries; however, dupilumab might not be equally cost-effective in countries with limited resources.

Although short-term safety data showed no visible increase of AE, more accurate AE reporting is warranted in RCTs for both adult and adolescent population, combined with long-term safety evaluation using observational and effectiveness studies and registries. There are several ongoing open-label studies53,54 and registries55 evaluating the long-term safety and efficacy of dupilumab in atopic dermatitis that are likely to be informative in formulating recommendations.

<u>Xu et al.</u>: Our pooled analysis demonstrated that dupilumab significantly improved the signs and symptoms of atopic dermatitis, including pruritus, quality of life, and psychological symptoms, as compared with placebo. All dosage regimens of dupilumab contributed to better clinical results compared with placebo and showed a placebo-like safety profile. Analyses of different dupilumab doses demonstrated that the overall efficacy results of dupilumab 300 mg every week and dupilumab 300 mg every other week were similar.

The results showed that incidence of adverse events was similar in dupilumab-treated patients and placebo-treated patients. Dupilumab had a placebo-like safety profile, was well tolerated and most adverse events reported were mild or moderate. Interestingly, dupilumab treatments showed even slightly lower rates of severe adverse events and treatment discontinuation due to adverse event than placebo treatments. Dupilumab improved atopic signs and symptoms with acceptable safety.

Our results indicated that the administration of 300 mg every week and 300 mg every 2 weeks had parallel efficacy in reducing EASI, BSA score, and NRS score in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, as well as the rate of IGA response. As to treatment duration, patients receiving dupilumab for 12 weeks achieved the best clinical outcomes. Week 52 results were similar to week 16, demonstrating that dupilumab had a satisfactory long-term efficacy, though only the latest released LEBERTY AD trial investigated the long term efficacy and safety of dupilumab with topical corticosteroids versus placebo with topical corticosteroids.

Fleming P et al., 2018 [7].

Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung



To determine the impact of dupilumab on rates of skin and other infections in patients with moderate-to-severe AD

Methodik

Population:

• patients with AD

Intervention:

• dupilumab

Komparator:

placebo

Endpunkt:

- skin infection
- overall herpetic infections [of any organ system]
- eczema herpeticum
- overall infections or infestation of any organ system

Recherche/Suchzeitraum:

• PubMed on October 6, 2016, update on June 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

• Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

• 8 RCTs with 2706 adult participants

Charakteristika der Population:

• moderate-to-severe AD



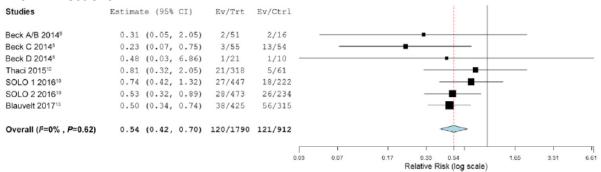
Study ID	Study design and duration	TCS use	Intervention arms	No. randomized
Studies A	Phase 1 RCT (Combined US	Not individually	Placebo	16
and B in	and global study) with	reported	Dupilumab, 75 mg (n = 8),	51
Beck et al, 2014 ⁸	4-wk follow-up		150 mg (n = 22), or 300 mg (n = 21) qwk	
Study C in	Phase 2a RCT with 12-wk	Not individually	Placebo	54
Beck et al, 2014 ⁸	follow-up	reported	Dupilumab, 300 mg qwk	55
Study D in	Phase 2a RCT with 4-wk	Yes	Placebo + TCS	10
Beck et al, 2014 ⁸	follow-up		Dupilumab, 300 mg qwk + TCS	21
Thaçi et al, 2015 12	Phase 2b RCT dose-finding	Not individually	Placebo	61
	study of dupilumab	reported	Dupilumab, 300 mg q2wk	64
	with 16-wk follow-up	(counted as	Dupilumab, 300 mg qwk	63
		non-responders	Dupilumab, 200 mg q2wk	62
		with other	Dupilumab, 300 mg q4wk	65
		therapies)	Dupilumab, 100 mg q4wk	65
SOLO 1 in Simpson et al, 2016 ¹⁰	Phase 3 RCT with 16-wk follow-up	Not individually reported	Placebo	224
			Dupilumab, 300 mg q2wk	224
			Dupilumab, 300 mg qwk	223
SOLO 2 in Simpson et al, 2016 ¹⁰	Phase 3 RCT with 16-wk follow-up	Not individually reported	Placebo	236
Ct ui, 2010	TO WE TO HOW UP	reported	Dupilumab, 300 mg q2wk	233
			Dupilumab, 300 mg qwk	239
Blauvelt et al, 2017 ¹³	Phase 3 RCT with 1 y follow-up	Yes	Placebo + TCS	315
Ct dij 2017	. , юпол ар		Dupilumab, 300 mg q2wk + TCS	106
			Dupilumab, 300 mg qwk + TCS	319

Qualität der Studien:

• All studies were considered to be generally at low risk for bias.

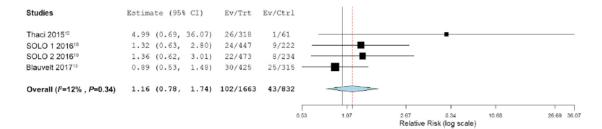
Studienergebnisse:

• skin infections

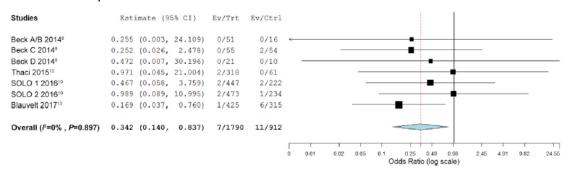


• Herpes Virus infections

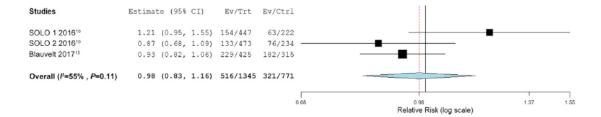




eczema herpeticum



overall infections



Anmerkung/Fazit der Autoren

Dupilumab was associated with decreased skin infections and eczema herpeticum in our meta-analysis of 8 placebo-controlled RCTs. We did not find an association between dupilumab and overall herpesvirus infections or infections and infestations. The mechanism underlying dupilumab's effects on skin infections is uncertain but is likely related to improvement in AD severity.

Kommentare zum Review

Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad

Abędź N & Pawliczak R, 2019 [1].

Efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized clinical trials.

Fragestellung

This review aimed at determination if TCI are a superior alternative for TCS and comparison of these two therapies in terms of their efficacy and safety.



Methodik

Population:

• people diagnosed with AD

<u>Intervention/Komparator:</u>

• TCI vs. TCS treatments

Endpunkte:

• physician's global assessment of improvement, occurrence of AEs, affected Body Surface Area (BSA), Eczema Area and Severity Index (EASI) and modified EASI (mEASI)

Recherche/Suchzeitraum:

• up to 22 February 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

• Cochrane approcha / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

• 14 studies / A total number of 7376 participants were included into analysis

Charakteristika der Population:

Study	Therapy	N	Duration [weeks]	Location	Age of participants
Bieber 2007	Tacrolimus 0.03%	136	3	Multi-centre	Children
[26]	Methylprednisolone aceponate 0.1%	129			
Doss 2009	Tacrolimus 0.1%	288	3	Multi-centre	Adults
[2]	Fluticasone 0.005%	280			
Doss 2010	Tacrolimus 0.03%	240	6	Multi-centre	Children
[24]	Fluticasone 0.005%	239			
	Tacrolimus 0.03%	121	28	Multi-centre	Children
[18]	Hydrocortisone acetate 0.1% and hydrocortisone butyrate 1%	111			
Luger 2001	Pimecrolimus 1%	45	3	Multi-centre	Adults
[25]	Betamethasone valerate 0.1%	42			
Luger 2004	Pimecrolimus 1%	328	52	Multi-centre	Adults
[23]	Triamcinolone acetonide 0.1% and hydrocortisone acetate 1%	330			
Mandelin	Tacrolimus 0.1%	40	52	Single-centre	Adults
2010 [22]	Hydrocortisone butyrate 0.1% and hydrocortisone acetate 1%	40			
Neumann	Tacrolimus 0.1%	20	87	Single-centre	Adults
2008 [27]	corticosteroids regimen	20			
Reitamo	Tacrolimus 0.03% or Tacrolimus 0.1%	189/186	3	Multi-centre	Adults
2002a [26]	Hydrocortisone acetate 1%	185			
Reitamo	Tacrolimus 0.03% or Tacrolimus 0.1%	193/191	3	Multi-centre	Children
2002b [15]	Hydrocortisone butyrate 0.1%	186			
	Tacrolimus 0.03%	210	3	Multi-centre	Children
[17]	Hydrocortisone acetate 1%	207			
	Tacrolimus 0.1%	487	26	Multi-centre	Adults
[19]	Hydrocortisone butyrate 0.1% and hydrocortisone acetate 1%	485			
Sigurgeirsson	Pimecrolimus 1%	1205	260	Multi-centre	Children
2015 [20]	Hydrocortisone acetate 1% and hydrocortisone butyrate 0.1%	1213			
Sikder 2005	Tacrolimus 0.03%	15	4	Multi-centre	Children
[21]	Clobetasone butyrate 0.05%	15			



Qualität der Studien:

• The methodological quality of 14 trials, based on risk of bias assessment, was good. All studies were free of other sources of bias and did not report their outcomes selectively. Eleven out of 14 trials were investigator-blinded ones, in 12 blinding of participants or personnel were described. Only two studies did not mention any operation to deal with incomplete outcome data. Random sequence generation was not described in one trial. Allocation concealment was not reported in majority of trials. Quality of evidence questions the results of current review. Main outcomes evaluating the efficacy were assessed to provide very low quality of evidence assessed using GRADE score. Adverse events (skin burning or pruritus) outcomes were estimated to have moderate quality.

Studienergebnisse:

- Calcineurin inhibitors were significantly more effective than various potency TCS, neither least potent to lower mid-strength nor mid-strength to potent TCS (RR = 1.24, 95% CI: 1.06–1.44).
- The major AEs were skin burning and pruritus, their incidence was higher in TCI treatment (RR = 3.32, 95% CI: 2.90–3.80; RR = 1.59, 95% CI: 1.34–1.80)
 - (...) Surprisingly, despite age-dependent treatment recommendations, no substantial differences between children and adults were observed in this review. Only one study [17] incorporating children and two incorporating adults [16, 23] revealed TCI treatment to be significantly more effective than TCS only. (...)

Anmerkung/Fazit der Autoren

TCI treatment might be slightly more efficient than AD treatment. Contrarily they are associated with more incidences of AEs, such as skin burning or pruritus. Albeit, standardized recommendations for reporting outcomes and interventions should be developed to ease the analysis of a subject in question. Another issue, which impedes the analysis, is still too small number of long-term trials. Along with a greater number of existing trials, more variables, like age of participants, followup time or drug potency, could be accommodated into meta-analysis. Complex analysis, incorporating these variables simultaneously, would provide credible safety and efficacy data, and consequently novel guidance for AD therapy.

Ou Z et al., 2018 [18].

Adverse events of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a metaanalysis

Fragestellung

To assess the influence of dupilumab on adverse events in adults with moderate-to-severe AD.

Methodik

Population:

 patients diagnosed with AD & Investigator's Global Assessment score of patients must have been 3 or higher at screening and baseline;

Intervention:

dupilumab



Komparator:

• placebo

Endpunkt:

adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

• MEDLINE, EMBASE, Web of Science and the Cochrane Library from inception to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

• Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

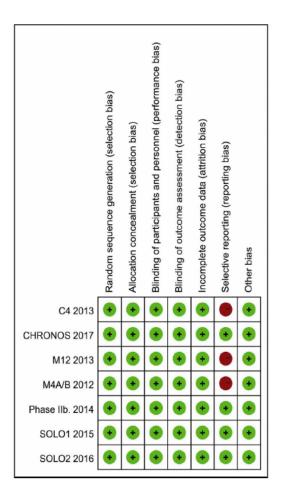
• 8 RCTs

Charakteristika der Population:

Reference (study, year)	Patients	Outcomes	Intervention (patients)	Control
Beck et al. 2014 (M4A, 2012)	30 adults (≥ 18 y, 58.2% male) with IGA ≥ 3, BSA ≥ 10%	Skin infection	Dupilumab:75 mg qw (8), 150 mg qw (8), 300 mg qw (8) for 4 weeks	Placebo
Beck et al. 2014 (M4B, 2012)	37 adults (≥ 18 y, 58.2% male) with IGA ≥ 3, BSA ≥ 10%	Skin infection	Dupilumab: $150\mathrm{mg}\mathrm{qw}$ (14), $300\mathrm{mg}\mathrm{qw}$ (13) for 4 weeks	Placebo
Beck et al. 2014 (M12, 2013)	109 adults (≥ 18 y, 53.2% male) with IGA ≥ 3, BSA ≥ 10%	Skin infection	Dupilumab: 300 mg qw (55) for 12 weeks	Placebo
Beck et al. 2014 (C4, 2013)	31 adults (≥ 18 y, 41.9% male) with IGA ≥ 3, BSA ≥ 10%	Skin infection	Dupilumab + TGC:300 mg qw (21) for 4 weeks	Placebo + TGC
Thaci et al. 2015 (Phase IIb, 2014)	379 adults (\geq 18 y, 61.7% male) with IGA \geq 3, BSA \geq 10%	Infections ^b ; exacerbation of AD; injection-site reaction; headache	Dupilumab: 300 mg qw (63), 300 mg q2w (64), 200 mg q2w (61), 300 mg q4w (65), 100 mg q4w (65) for 16 weeks	Placebo
Simpson et al. 2016 (SOLO 1, 2015)	671 adults ^a (\geq 18 y, 58.1% male) with IGA \geq 3, BSA \geq 10%	Infections ^b ; exacerbation of AD; injection-site reaction; headache	Dupilumab: $300\ mg\ qw\ (218),\ 300\ mg\ q2w\ (229)$ for $16\ weeks$	Placebo
Simpson et al. 2016 (SOLO 2, 2016)	708 adults ^a (\geq 18 y, 57.6% male) with IGA \geq 3, BSA \geq 10%	Infections ^b ; exacerbation of AD; injection-site reaction; headache	Dupilumab: $300\ mg\ qw\ (237),\ 300\ mg\ q2w\ (236)$ for $16\ weeks$	Placebo
Blauvelt et al. 2017 (CHRONOS, 2016)	740 adults ^a (\geq 18 y, 60.0% male) with IGA \geq 3, BSA \geq 10%	Infections ^b except urinary tract infection; exacerbation of AD; injection-site reaction; headache	Dupilumab + TGC: 300 mg qw (315), 300 mg q2w (110) for 52 weeks	Placebo + TGC

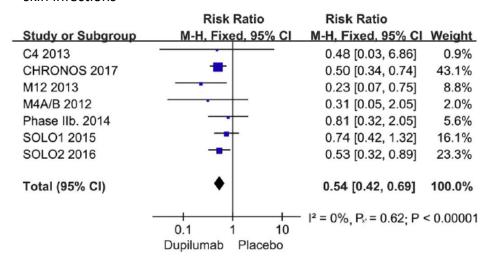


Qualität der Studien:



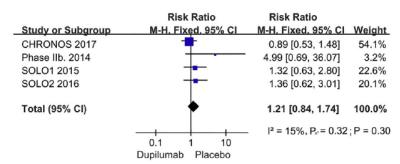
Studienergebnisse:

• skin infections

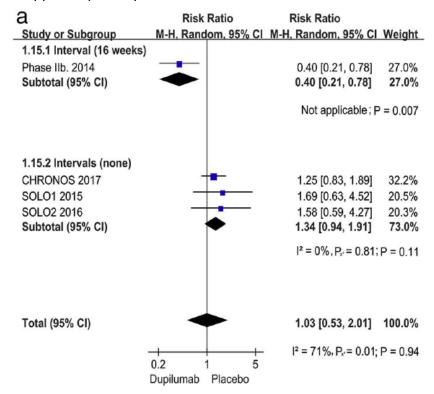




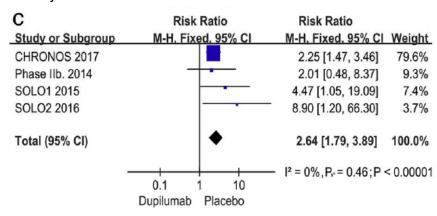
• herpes virus infections



Upper respiratory tract infection

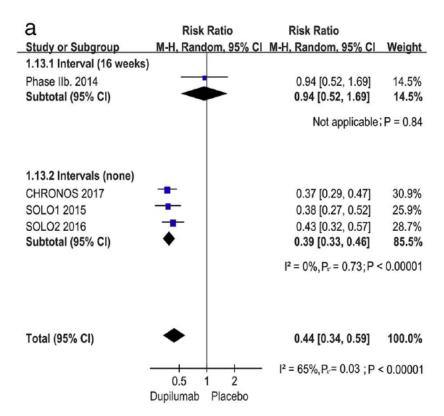


Conjunctivitis

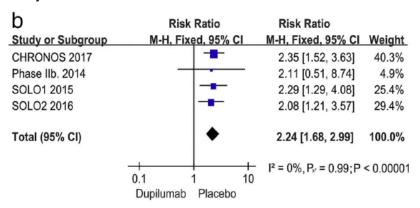


Exacerbation of atopic dermatitis





injection-site reaction



- Nasopharyngitis, urinary tract infection, headache
 - Kein signifikanter Unterschied

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this study, we have found dupilumab to have few side effects, even decreasing the risk of skin infection and the exacerbation of AD in adults with moderate-to-severe AD. In summary, dupilumab possesses many significant advantages over current therapies for patients with moderate-to-severe AD. However, the long-term safety and effect on the most commonly affected population, children, need to be explored in future clinical research.

Kommentare zum Review

Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad



Drucker AM et al., 2020 [5].

Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Fragestellung

To compare the effectiveness and safety of systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis in a systematic review and network meta-analysis.

Methodik

Population:

children and adults with moderate-to severe AD

Intervention:

• systemic (ie, oral, intravenous, or subcutaneous) immunomodulatory therapies

Komparator:

any comparator, including placebo

Endpunkte:

• The primary outcomes are (1) change in score on a scale measuring investigator-reported clinical signs, such as the Eczema Area and Severity Index (EASI)9; (2) change in score on a scale measuring patient-reported overall symptoms, such as the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)10; (3) withdrawal from systemic treatment owing to adverse events; and (4) occurrence of serious adverse events. The secondary outcomes are (1) change in score on a scale measuring skin-specific health-related quality of life, such as the Dermatology Life Quality Index (DLQI),11 and (2) change in score on a scale measuring itch severity.

Recherche/Suchzeitraum:

 We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE via Ovid (from1946), Embase via Ovid (from1974), the Latin American and Caribbean Health Science Information database (from 1982), and the Global Resource of Eczema Trials database. We searched all databases from inception until October 28, 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

• We ultimately included 39 trials with 6360 patients

Charakteristika der Population:

- The included studies evaluated 20 different systemic immunomodulatory therapies and most comparisons were with placebo
- Mean sample size per group was 60 (range, 4-319), the mean proportion of females per trial group was 45%, and the mean or median age in trial groups ranged between 6 and 44 years. Most trials (n = 29) were sponsored by industry.

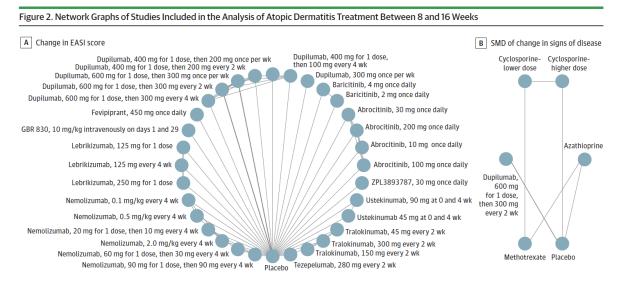


 Very few studies (n = 6) included outcomes beyond 16 weeks, and network metaanalyses were therefore limited to short-term outcomes

Qualität der Studien:

Sixteen studies had at least 1 element at high risk of bias

Studienergebnisse:



mean change in EASI score

- Dupilumab 300 mg every 2 weeks (the approved dosage for adults) was superior to placebo (mean difference, 11.3-point reduction; 95%CrI, 9.7-13.1[GRADE assessment: high certainty]). Several investigational medications demonstrated reduction in EASI score compared with placebo, including baricitinib, 2 mg daily (mean difference, 5.6- point reduction; 95%CrI, 0.4-10.9 [GRADE assessment: moderate certainty]) and 4 mg daily (mean difference, 5.2-point reduction; 95% CrI, 0.1-10.4 [GRADE assessment: moderate certainty]), and tralokinumab, 150 mg every 2 weeks (mean difference, 4.3-point reduction; 95% CrI, -0.2 to 8.9 [GRADE assessment: moderate certainty]) and 300mg every 2 weeks (mean difference, 4.9-point reduction; 95% CrI, 0.4-9.3 [GRADE assessment: moderate certainty]).
- o Azathioprine, lower dose cyclosporine, higher-dose cyclosporine, methotrexate, and dupilumab had moderate or large benefits relative to placebo. Higher-dose cyclosporine (SMD,−1.1;95%Crl,−1.7 to−0.5 [low certainty]) and dupilumab (SMD, −0.9; 95% Crl, −1.0 to −0.8 [high certainty]) were similarly effective vs placebo in clearing clinical signs of AD and may be superior to methotrexate (SMD, −0.6; 95% Crl, −1.1 to 0.0 [low certainty]) and azathioprine (SMD, −0.4; 95% Crl, −0.8 to −0.1 [low certainty]). Higher-dose cyclosporine may be associated with improvement in clinical signs compared with azathioprine (SMD, −0.6; 95% Crl, −1.2 to 0.0 [low certainty]) and methotrexate (SMD, −0.5; 95%Crl, −1.1 to 0.0 [low certainty]), with similar improvement to dupilumab (SMD, −0.2; 95%Crl, −0.8 to 0.4 [low certainty]).
- improvements in the POEM score



Dupilumab,300mg every 2weeks (mean difference, -7.5; 95% CrI, -8.5 to -6.4 [high certainty]), and investigational drugs abrocitinib, 100mg daily (mean difference, -7.6; 95%CrI, -11.6 to -3.6 [low certainty]) and 200 mg daily (mean difference, -11.3; 95%CrI, -15.0 to -7.5 [low certainty]), and upadacitinib, 15mg daily (mean difference, -7.0; 95%CrI, -11.4 to -2.6 [low certainty]) and 30mg daily (mean difference, -10.7; 95% CrI, -15.1 to -6.3 [low certainty]) were associated with clinically relevant improvements in the POEM score compared with placebo

DLQI score

- Dupilumab,300 mg every 2weeks (mean difference, -4.8; 95%CrI, -5.8 to -3.7 [high certainty]), and abrocitinib, 100mg daily (mean difference, -5.2; 95% CrI, -9.3 to -1.1 [low certainty]) and 200 mg daily (mean difference, -4.9; 95% CrI, -8.8 to -1.0 [low certainty]), were associated with clinically important differences in the DLQI score compared with placebo
- Azathioprine dosed according to thiopurine methyltransferase levels was associated with clinically meaningful improvement in the DLQI score compared with placebo, but this improvement was based on low certainty evidence owing to imprecision (mean difference, -3.4; 95% CrI, -7.1 to 0.2). Comparisons between cyclosporine, dupilumab, methotrexate, and azathioprine in improvement in quality of life on the SMD scale were imprecise

itch scales

○ In the analysis of SMDs in change in itch scales, cyclosporine, 5 mg/kg daily (SMD, -0.8; 95% Crl, -1.7 to 0.1 [very low certainty]), and dupilumab,300mg every 2weeks (SMD, -0.8; 95% Crl, -1.0 to -0.7 [high certainty]), were associated with improvements in itch relative to placebo. Comparisons between cyclosporine, dupilumab, methotrexate, and azathioprine on the SMD scale for itch were imprecise

Safety

 Given low adverse event rates, robust, interpretable relative safety estimates, particularly among medications currently in use, are not possible. Many of the studies reported 0 events for 1 or more treatments, which generates results that cannot be estimated or results with high uncertainty, even in our analyses with more informative priors.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This network meta-analysis is based on 39RCTs including 6360 patients taking 20 systemic AD medications. In analyses of outcomes in adult patients receiving between 8 and 16 weeks of treatment, dupilumab was efficacious based on high certainty evidence with regards to improving clinical signs, including clinically important differences in EASI scores. Dupilumab and the investigational Janus kinase inhibitors upadacitinib and abrocitinib provided clinically meaningful improvement in POEM scores and dupilumab and abrocitinib were associated with clinically meaningful improvements in the DLQI score compared with placebo.

Our analyses using the SMD scale permitted comparisons of dupilumab with older systemic AD medications, for which no head-to-head trials exist, to our knowledge. Dupilumab and higher-dose cyclosporine appear to have better effectiveness during the first 4 months of therapy in improving clinical signs, itch, and quality of life relative to methotrexate and azathioprine. These analyses are limited by pooling outcome measures such as peak itch and mean itch, which measure the same domain but in different ways, and their inclusion of trials only up to 16 weeks, which may favor medications with more rapid onset of action.



Despite these concerns and low certainty according to GRADE, our stratification of the currently available treatments should be useful to stakeholders including patients, clinicians, guideline developers, and health technology assessors.

Conclusions

Cyclosporine and dupilumab may have better short-term effectiveness than methotrexate and azathioprine for treatment of AD in adults. In the absence of well-powered head-to-head trials comparing all possible combinations of active treatments, our study provides the best available comparative effectiveness estimates to inform treatment decisions, guidelines, and health technology assessments. Ongoing and planned RCTs will give more precision to our effect estimates and provide estimates for children and longer-term outcomes.

Kommentare zum Review

Nicht alle untersuchten Arzneimittel sind in Deutschland zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen.

Siegels D et al., 2020 [20].

Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and metaanalysis

Fragestellung

This systematic review analysed and critically appraised the current research evidence on systemic treatments in children, adolescents and adults with moderate-to-severe AD.

Methodik

Population:

 children ≤ 12 years, adolescents 13-17 years and/or adults ≥ 18 years with moderate-tosevere AD

Intervention:

Trials that examined one of the following treatments for AD, or a combination thereof, were included: Adalimumab, Apremilast, Azathioprine (AZA), Baricitinib, Brodalumab, Ciclosporin A (CSA), Corticosteroids, Dupilumab, Etanercept, Infliximab, Interferongamma (IFN-γ), intravenous immunoglobulins (IVIG), Ixekizumab, Mepolizumab, Methotrexate (MTX), Mycophenolate mofetil/sodium, Omalizumab, Rituximab, Secukinumab, Tofacitinib, Upadacitinib, Ustekinumab

Komparator:

any

Endpunkte:



TABLE 2 Outcomes

Primary outcomes	Secondary outcomes		
Efficacy	Safety	Efficacy	Safety
 Physician-assessed clinical signs score (eg mean change in Eczema Area and Severity Index (EASI), EASI75, mean change in SCOring Atopic Dermatitis (SCORAD), Six Area Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD)) Patient-reported symptoms score (eg mean change in Patient Oriented Eczema Measure (POEM)) Skin or AD-specific health-related quality of life (eg mean change in Dermatology Life Quality Index (DLQI)) 	 Incidence rate of all adverse events (AE) Incidence rate of serious adverse events (SAE) 	 Investigator Global Assessment (IGA) Patient Global Assessment (PGA) 	 Total withdrawal rates Withdrawal due to AE Withdrawal due to treatment failure

Recherche/Suchzeitraum:

 MEDLINE (via OVID), EMBASE (via OVID), Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) and Global Resource of Eczema Trials (GREAT) up to February 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias 2.0 Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- In summary, we included 51 articles that reported on 50 RCTs and 6681 patients from evidence-based clinical practice guidelines, systematic reviews and systematic literature search of RCTs
- We identified trial evidence for 13 systemic treatments available and licensed in Europe: one trial (including 185 patients) evaluated apremilast,83 three trials (totalling 140 patients) evaluated AZA, three trials (including 1 363 patients) evaluated baricitinib, 19 trials (totalling 820 patients) evaluated CSA, three trials (totalling 85 patients) evaluated corticosteroids, 11 trials (totalling 3529 patients) evaluated dupilumab, two trials (totalling 134 patients) evaluated IFN-γ, three trials (totalling 64 patients) evaluated IVIG, one trial (including 43 patients) evaluated mepolizumab, three trials (totalling 179 patients) evaluated MTX, three trials (totalling 91 patients) evaluated omalizumab, one trial (totalling 167 patients) evaluated upadacitinib and two trials (totalling 112 patients) evaluated ustekinumab.
- Of the 50 RCTs included, 20 (40%) were placebo-controlled trials, 9 (18%) were trials with active comparator, 13 (26%) were placebo-controlled trials including different treatment doses, two (4%) compared different dosing regimens, one (2%) compared different treatment formulations, two (4%) compared different treatment durations and three (6%) compared different concomitant treatments.

Charakteristika der Population:

According to our age definitions, the included patients were clearly consistent with our definition of children (<12 years) in one (2%) RCT, 30 (60%) trials were conducted in adults (≥ 18 years), one (2%) trial was conducted in adolescents (≥12 and < 18 years), and 18 (36%) trials were not clearly consistent with our age definition of children, adolescents and/or adults. In one RCT, "children" with no age definition were reported.

Qualität der Studien:

• The overall RoB was rated "high" in 20 (40%) RCTs with "some concerns" in 16 (32%) trials and "low" in 14 (28%)trials. The reporting and/or methodological quality tends to be higher in trials more recently published.



Studienergebnisse:

TABLE 3 Qualitative efficacy overview of included RCTs

TABLE 3 Qualitati	ve efficac	y overview	of included RCTs			
Treatment	Total n	Number of RCTs	Effectiveness reported scores	Reference, year	Treatment duration ^a	Age ^b
Apremilast	185	1	Apremilast superior to placebo for: EASI, DLQI ⁸³	Simpson et al, 2018 ⁸³	Short-term (12 weeks)	Adults
Azathioprine (AZA)	140	2	AZA superior to placebo for: SASSAD: Meta-Analysis favours AZA ^{20,28} VAS pruritus and VAS sleep disturbance ^{20,28} DLQl ²⁸	Berth-Jones et al, 2002 ²⁰ Meggit et al, 2006 ²⁸	Short-term (12 weeks) Short-term (12 weeks)	Mixed (≥16 years) Mixed (≥16 years)
			AZA equally effective as MTX for: EASI, SCORAD, Skindex-17 and POEM ^{33,74}	Schram et al, 2011 ³³ Gerbens et al, 2018 ⁷⁴	Short-term (12 weeks) Long-term (5 years)	Adults Adults
Baricitinib	1363	3	Baricitinib superior to placebo for: EASI75/EASI90: Meta-Analyses favour baricitinib ^{76,84}	Guttmann-Yassky et al, 2018 ⁷⁶	Short-term (16 weeks)	Adults
			EASI, SCORAD, DLQI, POEM and NRS pruritus ^{76,84}	Simpson et al, 2020 ⁸⁴	Short-term (16 weeks)	Adults
Ciclosporin A (CSA)	820	19	CSA superior to placebo for: nonvalidated scores: Meta-Analysis favours CSA ^{24,26,53} nonvalidated severity scores and VAS pruritus ^{24,26,53,57}	Wahlgren et al, 1990 ⁵⁷ Sowden et al, 1991 ³⁴ Salek et al, 1993 ²¹	Short-term (10 days) Short-term (8 weeks) Short-term (8 weeks)	Adults Mixed (≥17 years) Mixed (≥17 years)
			VAS sleeplessness ^{24,53} EDI and UKSIP ³¹	Munro et al, 1994 ⁵³ van Joost et al, 1994 ³⁶	Short-term (8 weeks) Short-term (6 weeks)	Adults Mixed (≥17 years)
			CSA equally effective as MTX for:	El-Khalawany et al, 2013 ²²	Short-term (12 weeks)	Mixed (217 years) Mixed (8-14 years)
			SCORAD ^{22,75} EASI and DLQI ⁷⁵	Goujon et al, 2017 ⁷⁵	Short- and long-term (12 and 24 weeks)	Adults
			CSA superior to UVAB phototherapy after 8 weeks (for SCORAD) and equally effective after 52 weeks (for SCORAD and EDI) ²³	Granlund et al, 2001 ²³	Short- and long-term (8 and 52 weeks)	Adults
			CSA equally effective as tacrolimus ointment for: SCORAD, nonvalidated pruritus score and nonvalidated sleep score ⁵⁴	Pacor et al, 2004 ⁵⁴	Short-term (6 weeks)	Mixed (≥13 years)
			CSA superior to IVIG for: SCORAD ⁴⁶	Bemanian et al, 2005 ⁴⁶	Short-term (12 weeks)	Not reported (only "children" reporte
			CSA superior to prednisolone for: SCORAD ³²	Schmitt et al, 2010 ³²	Short-term (12 weeks)	Adults
			CSA superior to ECP for: SCORAD and VAS pruritus ⁸¹	Koppelhus et al, 2014 ⁸¹	Short-term (16 weeks)	Adults
			CSA not superior to EC-MPS (for SCORAD; all patients had 6 pretreatment with CSA) ²⁴	Haeck et al, 2011 ²⁴	Short- and long-term (12 and 30 weeks)	Adults
			CSA compared different treatment dose regimen: nonvalidated disease severity scores equally effective ^{21,58} DLQI, VAS pruritus and VAS sleeplessness equally effective ²¹	Zonneveld et al, 1999 ⁵⁸ Czech et al, 2000 ²¹	Long-term (52 weeks) Short-term (8 weeks)	Adults Adults
			CSA compared different treatment formulations: nonvalidated disease severity scores, pruritus and sleeplessness equally effective ³⁷	Zurbriggen et al, 1999 ³⁷	Short-term (8 weeks)	Adults
			CSA compared different treatment durations: SASSAD,VAS pruritus and Quality of life equally effective ²⁵	Harper et al, 2000 ²⁵	Short- and long-term (12 and 52 weeks)	Mixed (3-16 yea
			CSA compared with different concomitant treatments:	Kwon et al, 2013 ⁸²	Short-term (2 weeks)	Mixed (≥12 yea
			SCORAD equally effective with concomitant glucosamine ⁸² SCORAD superior with concomitant glucosamine ⁷⁹	Jin et al, 2015 ⁷⁹ Kim et al, 2016 ⁸⁰	Short-term (8 weeks) Long-term (24 weeks)	Mixed (≥7 years Mixed (any age allowed)
Corticosteroids	85	3	EASI equally effective with "topical agents" 80 Corticosteroids superior to placebo for: nonvalidated disease severity and symptom scores 27,45	Heddle et al, 1984 ²⁶	Short-term (12 weeks)	
			Corticosteroids not superior to prednisolone for: SCORAD ³²	La Rosa et al, 1995 ⁴⁵ Schmitt et al, 2010 ³²	Short-term (2 weeks) Short-term (6 weeks)	Children Adults
Dupilumab	3529	11	Dupilumab superior to placebo for: EASI75/EASI/SCORAD/NRS pruritus/GISS/POEM/	Beck et al, 2014 ¹⁹	Short-term (4 and 12 weeks)	Adults
			DLQI: Meta-Analyses favour dupilumab 19,35,47,56,73,86 EAS 119,35,47,56,71,73,78,85,86,88 SCORAD 25,47,56,73,78,85	Thaci et al, 2016 ³⁵ Simpson et al, 2016 ⁵⁶	Short-term (16 weeks)	Adults
			SCORAD 3047,301,378,35 POEM 35,47,56,71,72,78,85 NRS pruritus 19,35,47,56,71,72,78,85 DLQ125,47,56,73	Simpson et al, 2016 ⁸⁶ Blauvelt et al, 2017 ⁴⁷	Short-term (16 weeks) Short- and long-term	Adults Adults
			CDLQI ⁸⁵ QOLIAD ⁸⁷	Bruin-Weller et al, 2017 ⁷³	(16 and 52 weeks) Short-term (16 weeks)	
			IGA ¹⁹	Blauvelt et al, 2018 ⁷¹	Short-term (16 weeks)	Adults
			GISS ^{47,56,73,78}	Tsianikas et al, 2018 ⁸⁷ Guttmann-Yassky et al, 2019 ⁷⁸	Short-term (12 weeks) Short-term (16 weeks)	
				Simpson et al, 2020 ⁸⁵ Worm et al, 2019 ⁸⁸	Short-term (16 weeks) Long-term (36 weeks)	Adolescents Adults



Interferon-gamma	134	2	IFN-y superior to placebo for:	Hanifin et al, 1993 ⁴⁸	Short-term (12 weeks)	Mixed (≥2 years)
(IFN-y)			nonvalidated clinical severity scores ^{50,90}	Jang et al, 2000 ⁵⁰	Short-term (12 weeks)	Mixed (≥15 years)
Intravenous immunog lobulins (IVIG)	64	3	IVIG superior to placebo for: SCORAD ⁵¹	Jee et al, 2011 ⁵¹	Short-term (12 weeks)	Mixed (children ≥ 2 years reported)
			IVIG not superior to CSA for: SCORAD ⁴⁶	Bemanian et al, 2005 ⁴⁶	Short-term (12 weeks)	Not reported (only "children" reported
			IVIG compared different treatment durations: no effectiveness for both treatment durations for SCORAD ³⁰	Paul et al, 2002 ³⁰	Short-term (60 days)	Adults
Mepolizumab	43	1	Mepolizumab not superior to placebo for: SCORAD and VAS pruritus ²⁹	Oldoff et al, 2005 ²⁹	Short-term (2 weeks)	Adults
Methotrexate	179	3	MTX equally effective as AZA for:	Schram et al, 2011 ³³	Short-term (12 weeks)	Adults
(MTX)			EASI, SCORAD, Skindex-17, POEM, IGA and PGA ^{33,74}	Gerbens et al, 2018 ⁷⁴	Long-term (5 years)	Adults
			MTX equally effective as CSA for:	El-Khalawany et al, 2013 ²²	Short-term (12 weeks)	Mixed (8-14 years)
			SCORAD ^{22,75} EASI and DLQI ⁷⁵	Goujon et al, 2017 ⁷⁵	Short- and long-term (12 and 24 weeks)	Adults
Omalizumab	91	3	Omalizumab superior to placebo for: SCORAD, EASI and (c)DLQI ⁷²	Chan et al, 2020 ⁷²	Long-term (24 weeks)	Mixed (4-19 years)
			Omalizumab not superior to placebo for:	lyengar et al, 2013 ⁴⁹	Long-term (24 weeks)	Mixed (4-22 years)
			SCORAD ⁴⁹ EASI and IGA ²⁷	Heil et al, 2010 ²⁷	Short-term (16 weeks)	Mixed (≥12 years)
Upadacitinib	167	1	Upadacitinib superior to placebo for: EASI, SCORAD and NRS pruritus ⁷⁷	Guttmann-Yassky et al, 2019 ⁷⁷	Short-term (16 weeks)	Adults
Ustekinumab	112	2	Ustekinumab not superior to placebo for:	Khattri et al, 2017 ⁵²	Short-term (16 weeks)	Adults
			SCORAD ⁵² EASI ⁵⁵ DLQI ^{52,55} ADIS ⁵⁵	Saeki et al, 2017 ⁵⁵	Short- and long-term (12 and 24 weeks)	Adults

Abbreviations: (c)DLQI, (Children's) Dermatology Life Quality Index; ADIS, Atopic Dermatitis Itch Scale; AZA, azathioprine; CSA, ciclosporin A; EASI, Eczema Area and Severity Index; EC-MPS, entericcoated mycophenolate sodium; ECP, extracorporeal photopheresis; EDI, Eczema Disability Index; GISS, Global Individual Sign Score; IFN-y, interferon-gamma; IGA, Investigator Global Assessment; IVIG, intravenous immunoglobulins; MTX, methotrexate; PGA, Patient Global Assessment; POEM, Patient Oriented Eczema Measure; QoLIAD, Quality of Life Index for Atopic Dermatitis; RCT, randomized controlled trial; SASSAD, Six Area Six Sign Atopic Dermatitis; SCORAD, SCOring Atopic Dermatitis; UKSIP, United Kingdom Sickness Impact Profile; UVAB, ultraviolet A/B rays; VAS, visual analogue scale.

TABLE 4 Qualitative safety overview of included RCTs

Treatment	Total n	Number of RCTs	Reported safety	Reference, year	Safety assessment timepoint ^a	Age ^b
Apremilast	185	1	Cumulative incidence rate of AEs: 70% for apremilast 40mg twice daily, 62% for apremilast 20mg twice daily, 47% for placebo ⁸³ Cumulative incidence rate of SAEs: 5% for apremilast 40mg twice daily, 2% for apremilast 20mg twice daily, 0% for placebo ⁸³ Most common AEs for apremilast: diarrhoea, nausea, headache, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, abdominal discomfort, dyspepsia ⁸³ Most common SAEs for apremilast: cellulitis led to discontinuation of 40mg group (41) ⁸³	Simpson et al, 2018 ⁸³	Long-term (24 weeks)	Adults
Azathioprine (AZA)	140	3	Cumulative incidence rate of AEs: 50%-100% for AZA, 11%-100% for comparator ^{20,28,33} Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-10% for AZA, 0% for comparator ^{28,35} Most common AEs for AZA: myelosuppression, hepatotoxicity, diarrhoea, infections/infestations, gastrointestinal adverse events/nausea/abdominal pain/diarrhoea, headache ^{20,28,33,74} Most common SAEs for AZA: AZA hypersensitivity, abnormal transaminases, severe nausea ^{20,28,33,74}	Berth-Jones et al, 2002 ²⁰ Meggit et al, 2006 ²⁸ Schram et al, 2011 ²³ Gerbens et al, 2018 ⁷⁴	Long-term (24 weeks) Short-term (12 weeks) Long-term (24 weeks) Long-term (5 years)	Mixed (≥16 years) Mixed (≥16 years) Adults Adults
Baricitinib	1363	3	Cumulative incidence rate of AEs: 54%-71% for baricitinib 4 mg/day, 46%-58% for baricitinib 2 mg/day, 49%-56% for placebo ^{76,84} Cumulative incidence rate of SAEs: 1%-3% for baricitinib 4 mg/day, 0%-2% for baricitinib 2 mg/day, 0%-4% for placebo ^{76,84} Most common AEs for baricitinib: acne, nasopharyngitis, upper respiratory tract inflammation, elevated blood creatine phosphokinase levels and headache ^{76,84} Most common SAEs for baricitinib: benign polyp ^{76,84}	Guttmann-Yassky et al, 2018 ⁷⁶ Simpson et al, 2020 ⁸⁴	Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks)	Adults Adults

^a According to the methods section, short-term is defined as ≤ 16 weeks and long-term as > 16 weeks.

^b Age categorized as children (age < 12 years), adolescents (age 13-17 years), adults (≥18 years), mixed ages and not reported.



Ciclospesia A	920	19	Cumulative incidence rate of AF-	Wahlaren et al. 100057	Short-term (4 weeks)	Adults
Ciclosporin A (CSA)	820	19	Cumulative incidence rate of AEs: range between 0%-100% for CSA and comparison gro	Wahlgren et al, 1990 ⁵⁷ Sowden et al, 1991 ³⁴	Short-term (6 weeks)	
			ups ^{21,23,25,31,34,36,46,54,57,58,75,79-82}	Salek et al. 1993 ³¹	Short-term (16 weeks) Short-term (16 weeks)	Mixed (≥17 years) Mixed (≥17 years)
			Cumulative incidence rate of SAEs: range between 0%-13% for CSA and comparison gro	Munro et al, 1994 ⁵³	Short-term (16 weeks)	Adults
			ups ^{21,23,24,31,32,34,36,46,54,57,58,75,79-82}	van Joost et al, 1994 ³⁶	Short-term (6 weeks)	Mixed (≥17 years)
			Most common AEs for CSA: hypertension,	El-Khalawany et al, 2013 ²²	Short-term (12 weeks)	Mixed (8-14 years)
			nephrotoxicity, gastrointestinal symptoms, headache, hypertrichosis, upper respiratory	Goujon et al, 2017 ⁷⁵	Long-term (24 weeks)	Adults
			tract infection, infections, fatigue	Granlund et al, 2001 ²³	Long-term (52 weeks)	Adults
			paraesthesia ^{21,23-25,31,32,34,36,46,54,57,58,75,79-82}	Pacor et al, 2004 ⁵⁴	Short-term (6 weeks)	Mixed (≥13 years)
			Most common SAEs for CSA: severe headache, paraesthesia, abdominal pain,	Bemanian et al, 2005 ⁴⁶	Short-term (12 weeks)	Not reported
			hypertension, nausea, upper respiratory tract infection ^{21,23-25,31,32,34,36,46,54,57,58,75,79-82}		,	(only "children" reported)
				Schmitt et al, 2010 ³²	Long-term (18 weeks)	Adults
				Koppelhus et al, 2014 ⁸¹	Short-term (16 weeks)	Adults
				Haeck et al, 2011 ²⁴	Long-term (30 weeks)	Adults
				Zonneveld et al, 1999 ⁵⁸	Long-term (52 weeks)	Adults
				Czech et al, 2000 ²¹	Short-term (12 weeks)	Adults
				Zurbriggen et al, 1999 ³⁷	Short-term (16 weeks)	Adults
				Harper et al, 2000 ²⁵	Long-term (52 weeks)	Mixed (3-16 years)
				Kwon et al, 2013 ⁸²	Long-term (26 weeks)	Mixed (≥12 years)
				Jin et al, 2015 ⁷⁹	Short-term (8 weeks)	Mixed (≥7 years)
				Kim et al, 2016 ⁸⁰	Long-term (36 weeks)	Mixed (any age allowed)
Corticosteroids	85	3	Cumulative incidence rate of AEs: no AEs reported for corticosteroids and comparison groups ^{26,32,45}	Heddle et al, 1984 ²⁶	Short-term (12 weeks)	Mixed (3-14 years)
			Cumulative incidence rate of SAEs: SAEs occurred in one	La Rosa et al, 1995 ⁴⁵	Short-term (5 weeks)	Children
			trial (10% for prednisolone, 0% for comparator CSA) ³² Most common AEs for corticosteroids: not AEs reported ^{26,32,45}	Schmitt et al, 2010 ³²	Long-term (18 weeks)	Adults
			Most common SAEs for corticosteroids: SAEs occurred in one trial (exacerbation of AD with hospitalization) 32	40		
Dupilumab	3529	11	Cumulative incidence rate of AEs: 56%-92% for dupilumab, 62%-88% for placebo ^{19,35,47,56,71,73,78,85}	Beck et al, 2014 ¹⁹	Short-term (4 and 12 weeks)	Adults
			Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-8% for dupilumab, 0%-13% for placebo ^{19,35,47,56,71,73,78,85} Most common AEs for dupilumab: conjunctivitis,	Thaci et al, 2016 ³⁵ Simpson et al, 2016 ⁵⁶	Long-term (32 weeks)	Adults
			(peri-)ocular clinical signs, nasopharyngitis,	Simpson et al, 2016 ⁸⁶	Short-term (16 weeks)	Adults
			herpes virus infection, upper respiratory tract infection ^{19,35,47,56,71,73,78,85}	Blauvelt et al, 2017 ⁴⁷	Long-term (52 weeks)	Adults
			Most common SAEs for dupilumab: respiratory disorder,	Bruin-Weller et al, 2017 ⁷³	Short-term (16 weeks)	Adults
			Severe conjunctivitis ^{19,35,47,56,71,73,78,85}	Blauvelt et al, 2018 ⁷¹	Long-term (32 weeks)	Adults
				Tsianikas et al, 2018 ⁸⁷	-	Adults
				Guttmann-Yassky et al, 2019 ⁷⁸	Long-term (32 weeks)	Adults
				Simpson et al, 2020 ⁸⁵	Short-term (16 weeks)	Adolescents
				Worm et al, 2019 ⁸⁸	Long-term (36 weeks)	Adults
Interferon-gamma	134	2	Cumulative incidence rate of AEs: not reported ^{48,50} Cumulative incidence rate of SAEs: not reported ^{48,50}	Hanifin et al, 1993 ⁴⁸	Short-term (12 weeks)	Mixed (≥2 years)
(IFN-y)			Most common AEs for IFN-y: headache, myalgia, chill, constitutional symptoms, disease flare, granulocytopenia, fever, LDH elevation ^{68,50} Most common SAEs for IFN-y: disease flare, hepatic transaminase elevation ^{68,50}	Jang et al, 2000 ⁵⁰	Short-term (12 weeks)	Mixed (≥15 years)
Intravenous	64	3	Cumulative incidence rate of AEs: 17 and 33% for IVIG, 0	Jee et al, 2011 ⁵¹	Long-term (36 weeks)	Mixed (children ≥ 2 years
immunoglobulins			and 25% for comparators 46,51 Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for IVIG 0% for			
			Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for IVIG, 0% for comparator ^{30,46} Most common AEs for IVIG: fever, chill, headache, nausea, vomiting ^{30,46,51}	Bemanian et al, 2005 ⁴⁶	Short-term (12 weeks)	reported) Not reported (only "children" reported)
immunoglobulins			Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for IVIG, 0% for comparator ^{20,46} Most common AEs for IVIG: fever, chill, headache,	Bemanian et al, 2005 ⁴⁶ Paul et al, 2002 ³⁰	Short-term (12 weeks) Short-term (90 days)	reported) Not reported (only "children"
immunoglobulins	43	1	Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for IVIG, 0% for comparator ^{30,49} Most common AEs for IVIG: fever, chill, headache, nausea, vomiting ^{30,46,51} Most common SAEs for IVIG: severe headache, nausea,		, ,	reported) Not reported (only "children" reported)



Methotrexate (MTX)	179	3	Cumulative incidence rate of AEs: 82 and 100% for MTX, 79 and 100% for comparators 32.75 Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for MTX, 0%-2% for comparators 32.75 Most common AEs for MTX: elevation of liver enzymes, gastrointestinal issues, infections, neuromuscular disorders, lymphocytopenis 32.75 Most common SAEs for MTX: no SAEs reported 22.93.74.75	Schram et al, 2011 ³² Gerbens et al, 2018 ⁷⁴ El-Khalawany et al, 2013 ²² Goujon et al, 2017 ⁷⁵	Long-term (24 weeks) Long-term (5 years) Short-term (12 weeks) Long-term (24 weeks)	Adults Adults Mixed (8-14 years) Adults
Omalizumab	91	3	Cumulative incidence rate of AEs: 77%-94% for omalizumab, 57%-100% for placebo ^{27,72} Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-19% for omalizumab, 0%-19% for placebo ^{27,49,72} Most common AEs for omalizumab: vertigo, headache, nausea, abdominal pain, allergic reactions, aggravated eczema ^{27,48,72} Most common SAEs for omalizumab: anaphylaxis (one patient with history of idiopathic anaphylaxis) ⁷²	Chan et al, 2020 ⁷² Iyengar et al, 2013 ⁴⁹ Heil et al, 2010 ²⁷	Long-term (24 weeks) Long-term (24 weeks) Short-term (16 weeks)	Mixed (4-19 years) Mixed (4-22 years) Mixed (≥12 years)
Upadacitinib	167	1	Cumulative incidence rate of AEs: 74%-79% for upadacitinib, 61% for placebo ⁷⁷ Cumulative incidence rate of SAEs: 0%-5% for upadacitinib, 2% for placebo ⁷⁷ Most common AEs for upadacitinib: upper respiratory tract infection, acne, AD worsening ⁷⁷ Most common SAEs for upadacitinib: atrial fibrillation (multimorbid patient), pericoronitis (patient with history of tooth infections), exacerbation of AD in context with contact dermatitis (one patient), appendicitis (one patient) ⁷⁷	Guttmann-Yassky et al, 2019 ⁷⁷	Short-term (16 weeks)	Adults
Ustekinumab	112	2	Cumulative incidence rate of AEs: 12%-75% for ustekinumab, 30%-74% for placebo ^{\$2,55} Cumulative incidence rate of SAEs: 0% for ustekinumab, 0% for placebo ^{\$2,55} Most common AEs for ustekinumab: nasopharyngitis, contact dermatitis, worsening of skin infection (eczema herpeticatum) ^{\$2,55} Most common SAEs for ustekinumab: no SAEs occurred ^{\$2,55}	Khattri et al., 2017 ⁵² Saeki et al., 2017 ⁵⁵	Long-term (24 weeks) Long-term (24 weeks)	Adults Adults

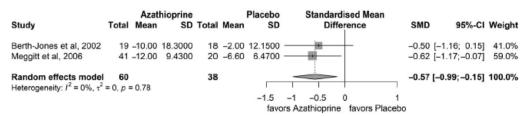
Abbreviations: AE, adverse event(s); AZA, azathioprine; CSA, ciclosporin A; IFN-y, interferon-gamma; MTX, methotrexate; RCT, randomized controlled trial; SAE, severe adverse event(s).

a According to the methods section, short-term is defined as ≤ 16 weeks and long-term as > 16 weeks.

b Age categorized as children (age < 12 years), adolescents (age 13-17 years), adults (≥18 years), mixed ages and not reported.



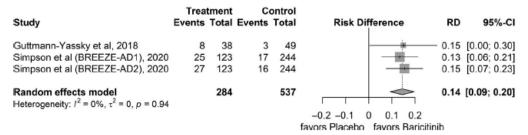
SASSAD Azathioprine at 12 weeks



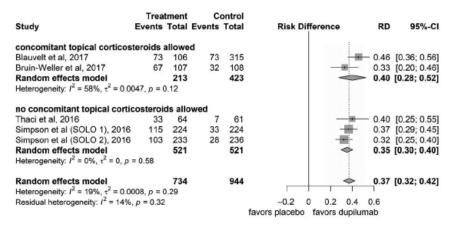
EASI-75 Baricitinib 4 mg every day (topical corticosteroids allowed)

Study	 tment Total	C Events	ontrol Total	Risk Difference	e RD	95%-CI
Guttmann-Yassky et al, 2018 Simpson et al (BREEZE-AD1), 2020 Simpson et al (BREEZE-AD2), 2020	38 123 123	10 49 46	49 244 244		0.17	[-0.05; 0.33] [0.07; 0.26] [0.07; 0.27]
Random effects model Heterogeneity: I^2 = 0%, τ^2 = 0, ρ = 0.96	284		537	-0.3 -0.2 -0.1 0 0.1 favors Placebo favor	0.2 0.3	[0.10; 0.23]

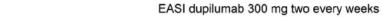
EASI-90 Baricitinib 4 mg every day (topical corticosteroids allowed)

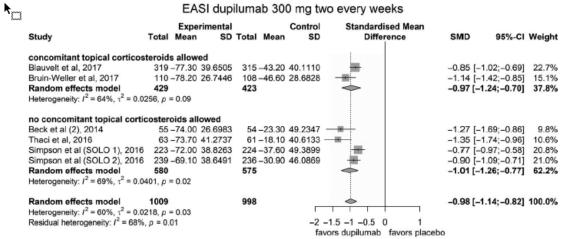


EASI-75 response

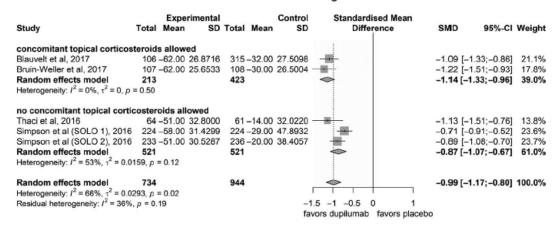




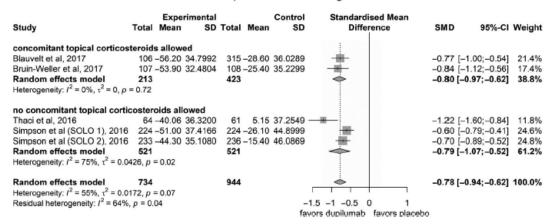




SCORAD mean change

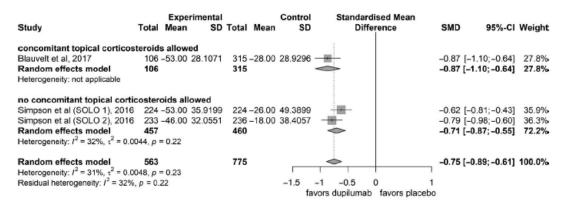


NRS pruritus mean change

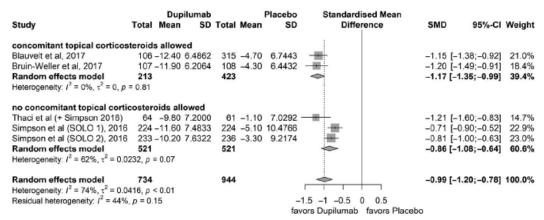




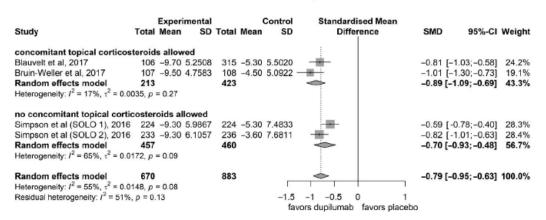
GISS mean change



POEM mean change



DLQI mean change



Anmerkung/Fazit der Autoren



This systematic review has identified, critically appraised and summarized 51 publications, including 50 RCTs referring to 13 different systemic treatments for moderate-to-severe AD. The most robust, replicated high-quality trial evidence, was identified for dupilumab (up to one year in adults). Furthermore, robust trial evidence was revealed for AZA, baricitinib and CSA. Only for these four treatments, meta-analyses could be calculated. However, there are limitations for AZA, baricitinib and CSA compared to dupilumab due to lower trial quality, less number of included trials and/or patients. In total, 37 of the included publications are concerned with these treatments. Importantly, the majority of all trial patients were included in the dupilumab trials (dupilumab n = 3529; total n = 6681). Although the first impression may be that 50 trials on 13 interventions form a robust evidence base, we have to conclude that except for dupilumab vs. placebo in adults, a lot of uncertainty still exists regarding the safety and efficacy and safety of all other interventions for patients with moderate-to-severe AD. The main reasons for this are significant limitations in trial design, outcome choice and reporting of trials leading to a situation in which many trials have a high risk of bias, and in which trials cannot be compared. Therefore, evidence-based clinical decision making for patients with moderateto-severe AD remains, for now, a significant challenge for the EAACI guideline on systemic therapy in atopic dermatitis (in preparation). Given the extensive ongoing clinical trial activity in AD, this space will change rapidly. AD currently has high scientific reference, as new papers are continuously published, such as the systematic review with a network meta-analysis on systemic immunomodulatory therapy of Drucker et al.

CONCLUSIONS

This systematic review will be part of the first evidence-based guideline on systemic therapy for AD in Europe, which is intended toprovide recommendations based on higher standards than previous published guidelines for AD.38,39,41-43

Many treatments evaluated in this systematic review are well established in practice (AZA, CSA, corticosteroids, dupilumab, MTX), but there remains uncertainty regarding first- and second- line therapy. Robust trial evidence was elaborated for AZA, baricitinib, CSA and dupilumab. However, there remains uncertainty for AZA, baricitinib and CSA as a consequence of lower trial quality, less number of included patients and/or trials in the meta- analyses, compared to dupilumab. Furthermore, more biologics and small molecules for AD such as JAK inhibitors, which include baricitinib and upadacitinib, fulfilled the inclusion criteria of this systematic review. These biologics are already approved for other indications in Europe (there are two licensed and available) and will most likely be approved also for AD in the near future. The treatment spectrum will continuously expand; recommendations for treatment will have even greater relevance. In this regard, a timely update will be planned as soon as new developments will be available. EAACI's forthcoming atopic dermatitis guidelines will combine the findings from this systematic review with expert opinion and other evidence to suggest practical implications for health professionals and patients according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).97

Nankervis H et al., 2017 [17].

What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials.

Fragestellung

summarizing the evidence base for AE treatments for guideline writers, healthcare professionals and patients



Methodik

Population:

• participants (of any age) had AE, as diagnosed by a physician, or that met with diagnostic criteria (e.g. Hanifin and Rajka, U.K. working party or similar).

Intervention/ Komparator:

any

Endpunkt:

- Changes in patient-rated symptoms such as itching (pruritus) or sleep loss
- Global severity, as rated by patients or their physician
- changes in AE severity rating
- scales, quality of life and adverse events (encompassing adverse events and adverse reactions depending on how these were reported in the original RCTs)

Recherche/Suchzeitraum:

- RCTs: searched the following electronic databases (search dates end of 1999 to 31 August 2013): Medline, Embase, CENTRAL, The Cochrane Skin Group Specialised Trials Register, Latin American and Caribbean Health Sciences database (LILACS); Allied and Complementary Medicine Database (AMED); Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), http://www.controlled-trials.com
- Systematic reviews on AE treatments were searched up to December 2015 using PubMed, Embase, the Cochrane Library and NHS Evidence.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

• 541 RCTs in total covering 92 different interventions for treating AE

Charakteristika der Population:

 Most of the trials were conducted in secondary care, and tended to include participants with either moderate-to-severe disease or mild-to-moderate disease. Very few RCTs included all severities of AE.

Qualität der Studien:

Reporting was generally poor, with 'unclear' categories dominating the assessments; randomization method (2% high, 36% low and 62% unclear risk of bias), allocation concealment (3% high, 15% low and 82% unclear risk of bias) and blinding or masking of the intervention (15% high, 28% low, 57% unclear risk of bias). Only 22 of 287 studies (8%) were considered to be at low risk of bias for all three quality criteria (randomization, allocation concealment and blinding).

Studienergebnisse:



 Treatments with reasonable evidence of benefit for patients with atopic eczema (AE): 14 interventions, including the use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors, both for the treatment of active AE and as intermittent proactive (maintenance) therapy for the prevention of AE flares. Other interventions including Atopiclair emollient, ultraviolet light therapy, azathioprine and ciclosporin. All had reasonable evidence of benefit compared with placebo/vehicle.

Table 1 Treatments with reasonable evidence of benefit for patients with atopic eczema (AE)

Evidence of benefit: at least one good quality randomized controlled trial or a large body of evidence and a clinically useful finding. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported and with a magnitude of benefit deemed by the authors to be clinically relevant, and 'large body of evidence' as enough trials with consistent evidence of clinically relevant benefit, despite some limitations in Intervention and severity of AE Population Trials, n Participants, n Risk of bias Systematic review(s) Topical corticosteroids 2321-42 Adults and children Mostly unclear None Corticosteroids (various strengths) are superior to vehicle for AE of all severities



Proactive (maintenance) topical therap Corticosteroids applied twice weekly are superior to vehicle for moderate-to-severe AE	y for preventing flares Adults and children	4 ^{73–76}	929	Mostly unclear	Schmitt (2011) ¹⁷ Number of included studies: 4 Meta-analysis: RR 0·46, 95% CI 0·38 -0·55
Tacrolimus (0·1, 0·03%) applied twice weekly is superior to vehicle for mild-to-severe AE	Adults and children	4 ^{77–80}	741	Mostly unclear	Schmitt (2011) ¹⁷ Number of included studies: 3 Meta-analysis: RR 0-78, 95% CI 0-60 –1-00
Pimecrolimus (1%) applied twice weekly is superior to vehicle for AE of all severities Systemic therapies	Mainly children	2 ^{44,81}	251	Mostly low	None
Ciclosporin superior to placebo for severe AE	Adults	4 ^{82–85}	113	Mostly unclear	Schmitt (2007) ⁸⁶ Number of included studies: 12 Meta-analysis: included non-RCTs
Azathioprine superior to placebo for moderate-to-severe AE	Adults	287,88	100	Mostly low	Schram (2011) ⁸⁹ Number of included studies: 2 Meta-analysis: not done

(continued

Evidence of benefit: at least one good quality randomized controlled trial or a large body of evidence and a clinically useful finding. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported and with a magnitude of benefit deemed by the authors to be clinically relevant, and 'large body of evidence' as enough trials with consistent evidence of clinically relevant benefit, despite some limitations in reporting

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review(s)
Ultraviolet (UV) radiation therapy					
Narrowband-UVB superior to	Adults	$2^{90,91}$	116	Mostly unclear	Dogra (2015) ⁹²
placebo (visible light) for					Number of included studies: 13
moderate-to-severe AE					(included non-RCTs)
					Meta-analysis: not done
					Gambichler (2005) ⁹³
					Number of included studies: 3
					(included non-RCTs)
					Meta-analysis: not done
Other					
Atopiclair [®] superior to vehicle for mild-to-moderate AE	Adults and children	494-98	489	Mixed	None
Education superior to no	Mainly children	799-105	1076	Mixed	Ersser (2014) ¹⁰⁶
education for moderate-to-severe	,				Number of included studies: 10
AE					Meta-analysis: not done

[•] Treatments with evidence of no clinically useful benefit

 9 interventions including the use of topical corticosteroids containing an antibiotic for the treatment of AE that is not infected



Table 2 Treatments with reasonable evidence of no benefit for patients with atopic eczema (AE)

Evidence of no benefit: at least one good quality randomized controlled trial (RCT) or several less well reported RCTs that consistently failed to show a convincing benefit on overall disease activity. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported, and large enough to exclude a clinically useful benefit or several trials with no evidence of benefit to give confidence in there being no clinically relevant benefit, despite less clear reporting

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review(s)
Twice-daily vs. once-daily topical corticosteroids	Adults and children	3 ^{34,107,108}	617	Mostly unclear	Green (2005) ¹⁰⁹ Number of included studies: 10 Meta-analysis: not preformed (heterogeneity)
Antibiotic-containing corticosteroids vs. corticosteroids alone for mild- to-severe noninfected AE	Mainly unspecified	5 ^{110–114}	352	Mostly unclear	Bath-Hextall (2010) ¹¹⁵ Number of included studies: 2 Meta-analysis: relative risk 0·52 95% confidence interval (CI) 0·23–1·16
Probiotics for treating AE vs. placebo	Mainly children	20 ^{116–135}	1513	Mostly unclear	Boyle (2009) ¹³⁶ Number of included studies: 5 Meta-analysis: mean difference -0·90, 95% CI -2·84 to 1·04
Dietary supplements rich in linoleic acid (evening primrose oil and borage oil) vs. placebo	Mainly adults	23 ^{137–159}	1448	Mostly unclear	Bamford (2013) ¹⁵⁹ Number of included studies: 7 trials (evening primrose oil) Meta-analysis for evening primrose oil: mean difference –2·22, 95% CI –10·48 to 6· Number of included studies: 8 trials (borage oil) Meta-analysis for borage oil: no
Protease inhibitor SRD441 vs.	Adults	1160	93	Mostly low	performed (heterogeneity) Systematic review not applicable
vehicle for mild-to-moderate AE Emollient with furfuryl palmitate vs. emollient alone for mild-to- moderate AE	Children	1161	117	Low	Systematic review not applicable
Ion exchange water-softening devices vs. no water softening for moderate-to-severe AE	Children	1162	336	Low	Systematic review not applicable
Cipamfylline cream vs. vehicle Mywbacterium vaccue vaccine vs. no vaccine for moderate-to-severe AE	Adults Mainly children	1 ¹⁶³ 4 ^{164–167}	103 372	Mostly low Low	Systematic review not applicabl None

Anmerkung/Fazit der Autoren

When combined with RCTs from the previous review (n = 254), we found 'reasonable evidence of benefit' for corticosteroids, calcineurin inhibitors, Atopiclair, ciclosporin, azathioprine, ultraviolet radiation and education programmes. Interventions with reasonable evidence of 'no benefit' included some dietary interventions, ion exchange water softeners, multiple daily applications of topical corticosteroids and antibiotic-containing corticosteroids for noninfected AE. Many common treatments lack evidence of efficacy and warrant further evaluation. The evidence base for AE is still hampered by poor trial design and reporting.

Kommentare zum Review

- Abkürzung AE für atopic eczema und nicht wie sonst üblich für adverse event
- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad oder Alter



3.4 Leitlinien

Berth-Jones J et al., 2019 [3].

British Association of Dermatologists

British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018

Leitlinienorganisation/Fragestellung

"[...] to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the safe and effective use of oral ciclosporin in the field of dermatology. The document aims to

- Offer an appraisal of all relevant literature since 1970 focusing on any key developments
- Address important, practical clinical questions relating to the primary guideline objective
- Provide guideline recommendations with some health economic implications, where appropriate
- Discuss potential developments and future directions".

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitlinie einer dermatologischen Fachgesellschaft, dadurch kein repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; Umgang mit dargelegten Interessenkonflikten jedoch unklar;
- Systematische Suche dargelegt, systematische Auswahl und Bewertung erwähnt, aber keine Details beschrieben;
- Keine Beschreibung von Konsensusprozessen; externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Leitlinie wurde vor Veröffentlichung durch die folgenden Fachgesellschaften begutachtet:
- British Dermatological Nursing Group, Primary Care Dermatological Society, Psoriasis and Psoriatic Arthritis Alliance, Psoriasis Association, Becet's Syndrome Society and National Eczema Society
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and Embase databases from January 1970 to February 2018
- Ohne Datum: Royal College of Physicians guidelines database, CINAHL and the Cochrane Library



LoE/ GoR

Level of evidence	Type of evidence	Class	Evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	A	At least one meta-a or RCT rated as 1- target population,
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias		A systematic review evidence consistin
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias ^a		rated as 1+, direct target population
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control		consistency of resi Evidence drawn fro
	or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal	В	A body of evidence directly applicable demonstrating over
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or	С	Extrapolated eviden A body of evidence
	chance and a moderate probability that the relationship is causal		directly applicable
2-	Case—control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship	D	Extrapolated eviden Evidence level 3 or
3	is not causal ^a Nonanalytical studies (for example, case	- ()	Extrapolated eviden Formal consensus
4	reports, case series) Expert opinion, formal consensus	D (GPP)	A good practice po- for best practice b the guideline deve

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or
	A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies
	rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
	Evidence drawn from a NICE technology appraisal
В	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or
	Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
С	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or
	Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

Empfehlungen

Severe atopic dermatitis

Ciclosporin is a highly effective treatment for severe AD (level of evidence 1+; strength of recommendation A).

- A systematic review confirmed that 11 studies on the use of ciclosporin in AD consistently demonstrated efficacy. 106
- An additional review of 15 studies and a meta-analysis of 12 studies (which partially shared authorship with the aforementioned systematic review) concluded, somewhat more cautiously, that short-term use of ciclosporin can decrease the severity of atopic eczema in patients whose condition cannot be adequately controlled with conventional therapies. However, there was some evidence of publication bias, so these findings should be interpreted with caution. The effectiveness of ciclosporin is similar in adults and children; however, tolerability may be better in children. There was insufficient data to evaluate the long-term effectiveness and safety of ciclosporin in patients with atopic eczema. 107

106 Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M. Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. Acta Derm Venereol 2007; 87:100-11.

107 Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21:606-19.

8.1 Children

Ciclosporin can be used in children. Trials in AD show that it is effective and relatively well tolerated by children aged 2 years and older in short courses of 6 weeks, 6 to 12 weeks, and for periods of up to 1 year.142,144 (Level of evidence 1+; strength of recommendation A.)



Case reports about the use of ciclosporin in childhood psoriasis indicate that results are favourable.353–356 Ciclosporin has also been effective in several cases of generalized pustular psoriasis in children.357–364

Damiani G et al., 2019 [4].

Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis-Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis)

Zielsetzung/Fragestellung

The present adaptation of the European guidelines (Ring et al., 2012a, 2012b; Wollenberg et al., 2018b) aims to adapt, enrich, and contextualize the current evidences toward important and relevant strategies for management of AD in Italy.

Methodik

Die Leitlinie entspricht nicht den methodischen Anforderungen an eine hochwertige evidenzbasierte Leitlinie. Aufgrund fehlender anderweitiger Leitlinienevidenz wurde sie trotzdem in die Synopse aufgenommen.

Grundlage der Leitlinie

- Gremienzusammensetzung unklar.
- Keine ausführliche Darlegung der Interessenkonflikte und finanzieller Unabhängigkeit.
 Am Ende des Dokuments gibt es ein COI Statement, wonach keine Interessenkonflikte bestehen.
- Systematische Suche der Evidenz wurde angegeben. Keine systematische Aufarbeitung der Qualität der Evidenz beschrieben.
- Konsensusprozesse nicht erklärt.
- Externes Begutachtungsverfahren beschrieben.
- Empfehlungen der Leitlinie sind nur zum Teil mit der zugrundeliegenden Evidenz im Hintergrundtext verbunden.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht angegeben.

Recherche/Suchzeitraum:

papers published before May 2019 in PubMed, Embase, and Scopus

LoE und GoR

- Recommendation levels (A; B; C; D) were graded basing on the evidence levels (1–4):
 - A. Meta-analysis on randomized controlled trials (RCTs; 1a) or single RCT (1b).
 - B. Systematic review of cohort studies (2a) or single cohort study or RCTs of limited quality (2b) or systematic review of case control studies (3a) or single case—control study (3b).
 - o C. Case series or case—control study or cohort study of limited quality (4).
 - D. Expert opinion (–).

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie basiert auf der Europäischen Konsensusleitlinie von Wollenberg et al.:
 - o Wollenberg et al., 2018. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children



Diese Leitlinie ist eine S2k Leitlinie und es wurde daher nicht systematisch recherchiert. In der vorliegenden italienischen Leitlinie wurde zusätzlich eine systematische Recherche durchgeführt, es ist aber unklar, wie die zusätzlichen Informationen in die bestehenden Empfehlungen integriert wurden.

Empfehlungen

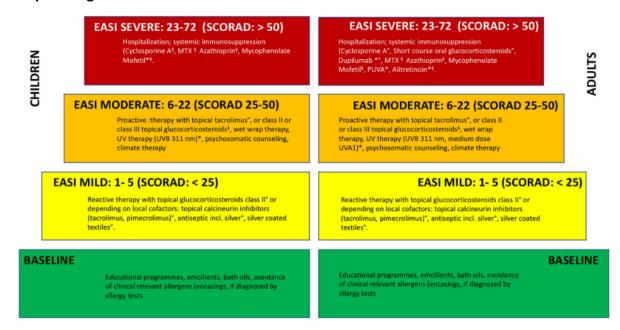


FIGURE 1 Therapeutic algorithm in children and adults based on Eczema Area and Severity Index (EASI). EASI mild: 1–5 points, EASI moderate: 6–22 points, EASI severe: 23–72 points. §, in-label treatment; °, contraindications to assess in Table 1; *, indication for atopic dermatitis

Source: Modified from Wollenberg et al., 2018a

5.2.1 | Topical corticosteroids (TCS)

The use of TCS in AD is recommended especially in the acute phase (D, -) and in patients with an improved risk/benefit ratio, such as the ones with infrequent relapses (D, -). Assessment of itch severity is used to evaluate response to treatment and dose-tapering is evaluable when itch is largely improved. To avoid steroid side effects (skin atrophy, teleangiectasia, spontaneous scars, striae distensae, and hypertrichosis), it is advisable to use steroids only during the acute flares. Potent TCS should not be used in sensitive skin areas (face, neck, folds). Only Group II TCS are suggested for long-term treatment (D,-), while Group III TCS require an appropriate dilution for children <2 years (D, -). Proactive therapy may reduce relapses (A, 1b), but is tested in RCTs only for a duration of 20 weeks (A, 1b). As already mentioned, an important issue in AD management is corticophobia: It needs to be recognized and addressed in order to avoid undertreatment and improve adherence (C, 4).

5.2.2 | TCI

TCI recommended for AD are tacrolimus and pimecrolimus. Currently, topical tacrolimus is available in Italy as ointment with two different concentrations 0.1% for adults and 0.03% for children, whereas pimecrolimus is available as 1% cream.

TCI have important anti-inflammatory properties in AD (D, -) and are indicated in sensitive skin areas such as face, anogenital, and intertriginous areas (A, 1b). TCI are indicated after the acute phase and should be considered after the flare is cleared by TCS (D, -).



Proactive therapy (twice/week) of tacrolimus is shown to reduce the time to relapses (A, 1b). Sun protection should be recommended during TCI use (D, –).

5.2.3 | Phototherapy

The following phototherapy sources are widely used in the treatment of AD:

- Narrow Band- Ultraviolet B (NB-UVB) emitting a maximum peak at 311–313 nm for chronic and moderate AD.
- Less frequently, UVA1 (340–400 nm) for more severe phase (Rodenbeck, Silverberg, & Silverberg, 2016).

In patients with pauci-lesional disease, there is the new option of employing excimer sources (monochromatic excimer light and laser at 308 nm); however, there is no recommendation for the treatment of AD patients (D, –).

Several pilot studies have demonstrated a moderate effectiveness of short wave of visible light at 380 nm (A, 1b).

Psoralen and ultraviolet A therapy is no more recommended for AD, neither in children nor in adults because of the long-term risk of malignancies. Caution is especially warranted in patients previously treated with systemic immunosuppressants (C, 4; Becker et al., 2011; Eustace, Dolman, Alsharqi, Sharpe, & Richard Parslew, 2017; Gamichler, Breuckman, Boms, Altmeyer, & Kreuter, 2005; Mavilia et al., 2008; Wollenschlager, Hermann, & Ockenfels, 2009).

NB-UVB has been considered for the treatment of mild-chronic forms of AD and it is administered three times a week using the same increments employed in the treatment of psoriasis (C, 4). The starting dose is chosen according to the skin phototype. NB-UVB is recommended for children as from the age of 10 years (B, 2b; Dittmar, Pflieger, Schopf, & Simon, 2001; Tzaneva, Seeber, Schwaiger, Honigsmann, & Tanew, 2001).

UVA1 is recommended for acute severe forms in adult patients. Following standard protocols, this source is delivered five times a week for a maximum period of 3 weeks. Some studies have suggested that a medium dose (60 J/cm2) could be as effective as a high dose (120 J/cm2); more recently, however, it has been shown that in dark skin types a high-dose protocol is more effective in treating severe forms in adult patients (C, 4; Pacifico et al., 2019).

Adjuvant use of emollients plus TCS should be considered especially in the initial phase of phototherapy in order to prevent acute flares (C, 4). Prepuberal patients may benefit from NB-UVB. Patients beyond the age of 11 years, may also benefit from UVA-1 (D, -).

5.3 | Systemic therapies

Systemic agents for AD may be divided into three main categories: immunosuppressants (Glucocorticosteroids, Cyclosporin A, Azatioprin (AZA), Methotrexate, Mycophenolate mofetil), biologics (Dupilumab) and others (antimicrobials). Immunosuppressants and biologics characteristics are summarized in Table 1. In the present document, agents cited anecdotally or without evidences are mentioned only if rated at least B.

5.3.1 | Oral glucocorticosteroids

The evidences for the use of oral glucocorticosteroids (OGCS) in AD are low grade. Short-term (up to 1 week) therapy with OGCS is moderately effective and the risk/benefit ratio is unfavorable. The indication for OGCS in children warrants even more caution. Long-term use of OGCS is strongly discouraged due to the plethora of side effects; short-term therapy (up to 1 week) may be considered an option, only exceptionally, for mild acute flares in AD



(recommended dose: 0.5 mg/kg; D, -). Long-term treatment with OGCS is not recommended (D, -).

5.3.2 | Cyclosporin a (Cyc-a)

Cyc-A treatment may be considered in chronic, severe cases of AD in adults in a continuous regimen for a duration of up to 2 years (A, 1a). Its use is off-label in children and adolescents, but it may be used in severe AD under careful monitoring of blood pressure and renal function (B, 2b). In adults, both short- and long-term may be effective (D, -). The starting dose should be 5 mg kg-1 day-1 divided in two administrations and the duration of the therapy must be guided by tolerance and efficacy (D, -). No routine check of cyclosporinemia is required (D, -). Once a clinical improved is achieved, a dose reduction should be planned, decreasing the dose by 1 mg kg-1 day-1 every 2 weeks (D, -). After 2 years of Cyc-A, clinicians should switch to another systemic therapy. A further cycle of Cyc-A can be considered, it should not be started 3-6 months from the end of the first Cyc-A cycle (D, -) have passed. Intermittent regimens may be constitute an option to decrease the long-term cumulative dosage (D, -).

Combination therapy with UV is not recommended due to Cyc-A photosensitization property (D, -). No evidences are available, but CyC-A should be paused 2 weeks before and started again 4–6 weeks after a vaccination (D, -).

5.3.3 | AZA

AZA may be used off-label both in adults (A, 1b) and children (C, 4) in case of nonresponse or loss of response, or even when other systemic therapies are counter indicated. Particular attention should be paid for thiopurine S-methyltransferase (TPMT) heterozygotic patients. Before starting AZA, TPMT screening is required due to the risk of bone marrow toxicity (A, 1b). The suggested dose range is 1-3 mg/kg bw/day (A, 1b), with 1-1.5 mg kg-1 day-1 as maintenance dose. The recommended initial dose amounts to 50 mg/day, a slow increase under control of full blood and liver function is possible (D, -). Pregnancy is a relative contraindication (D, -). Combination with UV is discouraged (D, -).

5.3.4 | Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil (MMF) is recommended for an off-label treatment, which should be considered after a failure of or Cyc-A therapy or when the latter is counter indicated. The dose must be not exceed 3 g/day in adults. Off-label treatment is possible also in children and adolescents.

Due to the teratogenic properties of the drug, when MMF is used an effective contraception should be employed both in women and men (B, 3a).

5.3.5 | Methotrexate

Methotrexate is considered for an off-label therapy in AD in both children and adults (C, 4), and the dosage are the same approved in psoriasis (D, -).

Due to the teratogenic properties of the drug, during the treatment and 6 months after withdrawal, an effective contraception should be employed in both women and men (B, 3a).

5.3.6 | Dupilumab (dup)

Dup is a fully human monoclonal antibody blocking the common alfachain receptor of IL-4 and IL-13. It was the first biologic drug approved in 2017 as first-line treatment for moderate—severe adult AD both in the United States and in Europe. It is so far the only approved biologic drug for AD. Its safety profile is good: Conjunctivitis is the only adverse



event more frequently described than placebo in CRTs. Dup is recommended as a disease-modifying drug for adult patients with moderate to severe AD when topical therapies are not effective enough and when systemic therapies are not advisable (A, 1a). Overall recommendation is for long-term maintenance treatment, as the response is maintained for at least 1 year of continuous treatment in the majority of patients (1b).

Daily topical emollients and topical anti-inflammatory drugs (TCS, TCI)—if needed—may be combined with DUP treatment (B, 2b).

5.3.7 | Antimicrobial therapy

Long-term topical antibiotics without clinically evident signs of bacterial infection should be avoided due to the sensitization and increase of bacterial resistance (B, 2b). However, patients with clinical signs of Staphylococcus aureus infection may benefit to short course antibiotic therapy (B, 2b).

Topical antiseptic drugs (such as antiseptic baths based on sodium hypochlorite 0.005%) may be considered, particularly in case of bacterial superinfection (C, 4) or treatment resistance (B, 2b). Topical or even systemic antifungal therapy should be evaluated in case of IgE sensitization to Malassezia spp. and/or in head and neck variant of AD (B, 2b). Prompt systemic antivirals are mandatory in case of eczema herpeticum (D, 4), and Varicella Zoster Virus vaccination remains mandatory for children with AD and their parents because they may trigger severe relapses (B, 2a).



4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021) am 13.01.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees
2	(atopic AND (dermati* OR eczema*)):ti,ab,kw
3	(neurodermati* OR neurodermiti*):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 13.01.2021

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	atopic[tiab] AND (dermati*[tiab] OR eczema*[tiab])
3	neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta-synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publications[tiab] OR publications[tiab] OR publications[tw] OR database[tiab] OR netera-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[mh] OR prochook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((trials[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR meta-analy*[tw] OR Cochrane[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab]



	research*[tiab]))) OR (((((((((((((((((((((((((((((((((
6	(#5) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.01.2021

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	atopic[tiab] AND (dermati*[tiab] OR eczema*[tiab])
3	neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])



Referenzen

- Abędź N, Pawliczak R. Efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized clinical trials. Postepy Dermatol Alergol 2019;36(6):752-759.
- 2. **Agache I, Song Y, Posso M, Alonso-Coello P, Rocha C, Solà I, et al.** Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review for the EAACI biologicals guidelines. Allergy 2021;76(1):45-58.
- 3. Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. Br J Dermatol 2019;180(6):1312-1338.
- 4. **Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, Hansel K, Cusano F, Pigatto PDM.** Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis-Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Dermatol Ther 2019;32(6):e13121.
- 5. **Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochwerg B, et al.** Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Dermatol 2020;156(6):659-667.
- 6. **Ferguson L, Futamura M, Vakirlis E, Kojima R, Sasaki H, Roberts A, et al.** Leukotriene receptor antagonists for eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(10):Cd011224. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011224.pub2.
- 7. **Fleming P, Drucker AM.** Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol 2018;78(1):62-69.
- 8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Abschlussbericht: Beratungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V; Balneophototherapie bei atopischem Ekzem vom 20. März 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6448/2020-03-20 MVV-RL Balneophototherapie ZD.pdf.
- 9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Pimecrolimus zur topischen Behandlung [online]. Berlin (GER): G-BA; 2003. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-25/2003-09-04-AMR_4b.pdf.
- 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Tacrolimus zur topischen Behandlung [online]. Berlin (GER): G-BA; 2003. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-26/2003-09-04-AMR-4a.pdf.
- 11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens gemäß §135 Abs. 1 SGB V: Synchrone Balneophototherapie bei atopischem Ekzem, vom 15. Februar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3232/2018-02-15 MVV-RL Wiederaufnahme-Balneophototherapie.pdf.



- 12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der synchronen Balneophototherapie bei atopischem Ekzem (Neurodermitis), vom 26. April 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3307/2018-04-26 IQWiG-Beauftragung synchrone-Balneophototherapie.pdf.
- 13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln; letzte Änderung in Kraft getreten am 27.06.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise 2020-06-27.pdf.
- 14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 Dupilumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-333/2018-05-17 Geltende-Fassung Dupilumab D-328.pdf.
- 15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2020 Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-488/2020-02-20 Geltende-Fassung Dupilumab nAWG D-483.pdf.
- 16. **Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ.** Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(1):Cd012167. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012167.pub2.
- 17. **Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Smith S, Rogers NK, et al.** What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials. Br J Dermatol 2017;176(4):910-927.
- 18. **Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W.** Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis. Int Immunopharmacol 2018;54:303-310.
- 19. **Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N.** Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(9):Cd013206. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013206.pub2.
- 20. **Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al.** Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2020 [Epub ahead of print].
- 21. **Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA.** Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. Am J Clin Dermatol 2018;19(2):145-165.
- 22. **Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM.** Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Dermatol Sci 2018;90(2):190-198.





Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-182-z

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 16.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Vorbemerkung: Es wird empfohlen, die Indikation zur Systemtherapie der Neurodermitis ausreichend zu dokumentieren, unter Bezug auf objektiven Schweregrad, subjektive Belastung und fehlendes Therapieansprechen anderer Maßnahmen (1).

- I. Für die Therapie der Neurodermitis zugelassene antiinflammatorische Medikamente:
 - a) Die *Kurzzeittherapie* (!) mit oralen **Glukokortikosteroiden** (d. h. wenige Wochen, Dosis ≤ 0,5 mg/kg KG Prednisolonäquivalent) zur Unterbrechung des akuten Schubes kann vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten erwogen werden.
 - b) Ciclosporin A: Der Einsatz von Ciclosporin A kann zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter erwogen werden. Das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen zu Risiken ist vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell zu prüfen. Es wird eine Induktionstherapie empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5 und 5 mg/kg KG täglich behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatose erreicht worden ist. Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen (um 0,5–1,0 mg/kg KG/Tag) empfohlen werden. Aufgrund des Zulassungsstatus kann Ciclosporin A als First-line-Therapie bei der Indikation Systemtherapie der Neurodermitis eingesetzt werden (1).
 - Ciclosporin A ist auch bei Kindern und Jugendlichen mit Neurodermitis wirksam (2;3). In der Leitlinie zur Neurodermitis wird mit hohem Konsens empfohlen, dass Ciclosporin A auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die einen therapieresistenten, schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als Therapieoption erwogen werden kann ("off-label" < 16 Jahre) (1). Da die Kurzzeit-Intervalltherapie, die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin A verbunden ist, bei vielen Patienten ausreicht, wird bei dieser ("off-label") Indikation ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen.
 - c) Dupilumab: Der Einsatz von Dupilumab kann zur Therapie der chronischen, moderaten bis schweren Neurodermitis von Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden können, empfohlen werden (1).

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 16.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

- II. Auf für die Therapie der Neurodermitis nicht zugelassene antiinflammatorische Medikamente soll hier nicht weiter eingegangen werden. Zu nennen wären:
 - Azathioprin: Kann außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes ("off-label") zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden, wenn Dupilumab oder Ciclosporin nicht wirksam oder kontraindiziert sind (1).
 - Mycophenolatmofetil (MMF): Es liegen keine randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien zum Einsatz von MMF bei Neurodermitis vor. Ähnlich wie Methotrexat stellt auch MMF eine Therapiealternative bei der schweren Neurodermitis dar. MMF ist für dieses Anwendungsgebiet allerdings nicht zugelassen ("off-label").
 - Methotrexat: Wird häufig zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt, zur Therapie der Neurodermitis
 ist es nicht etabliert. Kann zur langfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis
 erwogen werden.
- III. Verfügbare Biologika ohne Zulassung zur Therapie bei Neurodermitis werden nicht empfohlen (1).

Literatur

1. Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG): Aktualisierung "Systemtherapie bei Neurodermitis" zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0]:

https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-027I_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf (letzter Zugriff: 2. Februar 2021). AWMF-Registernummer: 013-027; Stand: Februar 2020.

- 2. Harper JI; Ahmed I, Barclay G et al.: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. Br J Dermatol 2000;142: 52-58.
- 3. Haw s, Shin MK, Haw CH: The efficacy and safety of long-term oral cyclosporine treatment for patients with atopic dermatitis. Ann Dermatol 2010; 22: 9-15.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja: Die Therapie wird danach ausgewählt, dass die Wirksamkeit des Arzneimittels gut und belegt ist, keine schweren (!) Nebenwirkungen auftreten und die Therapiedauer nicht eingeschränkt ist. Ein weiteres Kriterium kann sein, dass keine Einschränkung der Anwendung bei Kinderwunsch besteht (vgl. beispielsweise MMF).

Glukokortikoide: Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird eine längerfristige Therapie der Neurodermitis mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen (1).

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 16.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Ciclosporin A: Es nicht sinnvoll, eine Langzeitbehandlung mit Ciclosporin A bei Neurodermitis durchzuführen. Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4–6 Monaten empfohlen. Spätestens nach einer Dauer von zwei Jahren sollte ein Auslassversuch unternommen werden (1). Die Einschränkung der Indikation bei vorbestehenden Erkrankungen (Niere, Hypertonie) sowie die Erhöhung von Infektions- und Karzinogenese-Risiko bei Langzeittherapie sind zu beachten. Bei Kindern und Jugendlichen wird ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen (1).

Dupilumab: Das primäre Studienziel im Sinne einer vollständigen oder nahezu vollständigen Abheilung der atopischen Dermatitis (d. h. Erreichen eines Investigator's Global Assessment (IGA)-Score von 0–1) nach 16 Wochen konnte in den Zulassungsstudien bei einer Rate von bei 36–38 % der erwachsenen Patienten erreicht werden (1), also nicht einmal bei der Hälfte der Patienten.

Das Spektrum der Nebenwirkungen ist relativ begrenzt: Lokalreaktionen nach Injektionen und Konjunktivitis (infektiöse und unspezifische Konjunktivitis) waren die häufigsten Nebenwirkungen im Vergleich zur Placebogruppe. Über schwere Nebenwirkungen wurde nicht berichtet.

Literatur

1. Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG): Aktualisierung "Systemtherapie bei Neurodermitis" zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0]:

https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-027I_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf (letzter Zugriff: 2. Februar 2021). AWMF-Registernummer: 013-027; Stand: Februar 2020.