

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie Heads-Up zu Woche 24 und resultierender Zusatznutzen.....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Dupilumab aus der Studie Heads-Up	23
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	atopische Dermatitis
ALC	absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
a. n. k.	andernorts nicht klassifiziert
ANC	absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ASK	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
EASI	Eczema Area and Severity Index
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HN-PGIS	Head and Neck Patient Global Impression of Severity
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
MI	multiple Imputation
MWD	Mittelwertdifferenz
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RR	relatives Risiko
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TCI	topische Calcineurininhibitoren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TCS	topische Glukokortikosteroide
TVT	tiefe Venenthrombose
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
WP-NRS	Worst Pruritus Numerical Rating Scale
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Knollstraße 67061 Ludwigshafen am Rhein

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Upadacitinib
Handelsname:	RINVOQ®
ATC-Code:	L04AA44
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	43388
Pharmazentralnummer (PZN)	15620317 15620369 17397645 17397705
ICD-10-GM-Code	L20.- Atopisches [endogenes] Ekzem nicht relevant: L20.8 Ekzem der Säuglinge und Kinder (akut) (chronisch) sowie Milchschorf, endogen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alpha-ID	
	1 I81715 L20.0+ Besnier-Syndrom
	1 I28531 L20.0+ Prurigo Besnier
	1 I12962 L20.8+ Atopisches Fußekzem
	1 I12968 L20.8+ Atopisches Gesichtsekzem
	1 I12963 L20.8+ Atopisches Handekzem
	1 I12967 L20.8+ Atopisches Kopfhautekzem
	1 I69552 L20.8+ Dermatitis flexurarum a. n. k.
	1 I5944 L20.8+ Dermatitis intertriginosa atopica
	1 I19544 L20.8+ Disseminierte Neurodermatitis
	1 I70097 L20.8+ Ekzema flexurarum a. n. k.
	1 I87988 L20.8+ Intrinsisches allergisches Ekzem
	1 I70096 L20.8+ Intrinsisches Ekzem
	1 I5945 L20.8+ Nabelekzem
	1 I74747 L20.8+ Neurodermatitis disseminata
	1 I19541 L20.8+ Neurodermitis
	1 I19542 L20.8+ Neurodermitis atopica
	1 I19546 L20.8+ Neurodermitis der Beugeseite
	1 I19545 L20.8+ Neurodermitis der Streckseite
	1 I19543 L20.8+ Neurodermitis diffusa
	1 I65205 L20.8+ Neurodermitis disseminata
	1 I9921 L20.9+ Atopiker
	1 I9918 L20.9+ Atopische Dermatitis
	1 I9920 L20.9+ Atopische Dermatose
	1 I5932 L20.9+ Atopisches Ekzem
	1 I5933 L20.9+ Atopisches impetiginisiertes Ekzem
	1 I9919 L20.9+ Dermatitis atopica
	1 I5935 L20.9+ Endogenes Ekzem
	1 I5934 L20.9+ Generalisiertes atopisches Ekzem
	1 I5936 L20.9+ Impetiginisiertes endogenes Ekzem
	1 I97886 L20.9+ Atopikdermatitis
a. n. k.: andernorts nicht klassifiziert; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	20.08.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	22.01.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	22.01.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	16.12.2019
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikosteroiden [TCS] und/oder topischen Calcineurininhibitoren [TCI])
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikosteroide		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die kontinuierliche systemische Therapie Upadacitinib wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zuletzt mit dem Schreiben vom 26. Juni 2021 (Information über eine Änderung der ZVT zur Beratungsanforderung 2021-B-182-z (2020-B-215)) aktualisiert.

Die ZVT für Upadacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:

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

AbbVie stimmt der Festlegung der ZVT Dupilumab zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der ZVT Dupilumab für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen (entspricht der Zielpopulation von Upadacitinib), wird auf Basis der direkt vergleichenden Studie Heads-Up abgeleitet.

Die vorliegende Studie Heads-Up (M16-046) ist eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte Phase-IIIb-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen, untersucht. Damit erfolgt ein direkter Vergleich von Upadacitinib gegenüber der ZVT Dupilumab und ein Zusatznutzen wird basierend auf dieser Studie abgeleitet.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studie Heads-Up zu Woche 24 für patientenrelevante Endpunkte zusammengefasst (siehe auch Tabelle 1-7).

Morbidität

Hautbild (EASI und BSA)

In der Studie Heads-Up erreichten zu Woche 24 mit 28,7 % der Patienten im Upadacitinib-Arm deutlich mehr Patienten eine vollständige Erscheinungsfreiheit (Eczema Area and Severity Index, EASI 100) als im Dupilumab-Arm, in dem es 14,0 % der Patienten waren. Es zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen eines EASI 100 (relatives Risiko [RR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]; p-Wert: 2,05 [1,50; 2,79]; $p < 0,0001$).

Zu Woche 24 war der Anteil an Patienten mit einem EASI 90 unter der Behandlung mit Upadacitinib ebenfalls höher als unter der Behandlung mit Dupilumab (65,3 % versus 57,3 %). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen eines EASI 90 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,14 [1,01; 1,28]; $p = 0,0344$). Der Anteil an Patienten mit einem EASI 75 zu Woche 24 war unter der Behandlung mit Upadacitinib ebenso

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

höher als unter der Behandlung mit Dupilumab (79,6 % versus 76,4 %). Es kann unter der Behandlung mit Upadacitinib ein numerischer Vorteil im Hinblick auf das Erreichen eines EASI 75 gegenüber Dupilumab gezeigt werden.

Die Analyse des Anteils an Patienten mit einer betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) = 0 bestätigt die Analyse des EASI. Im Upadacitinib-Arm erreichten 28,7 % der Patienten eine BSA = 0, im Dupilumab-Arm waren es 14,0 % der Patienten. Auch hier zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen einer BSA = 0 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,05 [1,50; 2,79]; $p < 0,0001$).

Die ergänzenden Analysen zur Verbesserung des EASI und der BSA zeigen ebenso statistisch signifikante Vorteile von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Juckreiz (WP-NRS)

In der Studie Heads-Up haben deutlich mehr Patienten im Upadacitinib-Arm zu Woche 24 ein vollständiges Abklingen des Juckreizes ((Worst Pruritus Numerical Rating Scale) WP-NRS = 0) erreicht im Vergleich zum Dupilumab-Arm (26,4 % versus 8,4 %). Dieser deutliche Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen einer WP-NRS = 0 ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]; p-Wert: 3,14 [2,12; 4,63]; $p < 0,0001$).

Auch der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 zu Woche 24 war unter Upadacitinib höher als unter Dupilumab (60,8 % versus 51,7 %). Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,18 [1,03; 1,34]; $p = 0,0165$).

Die ergänzende Analyse zur Verbesserung der WP-NRS zeigt ebenso einen statistisch signifikanten Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS)

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten in der Studie Heads-Up zu Woche 24 mehr Patienten ein vollständiges Abklingen der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich ((Head and Neck Patient Global Impression of Severity) HN-PGIS = 0) als im Vergleichsarm mit Dupilumab (28,5 % versus 16,9 %). Es ergibt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab beim Erreichen eines HN-PGIS = 0 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,69 [1,27; 2,26]; $p = 0,0003$).

Die ergänzende Analyse zur Verbesserung des HN-PGIS zeigt ebenso einen statistisch signifikanten Vorteil von Upadacitinib gegenüber Dupilumab.

Verträglichkeit

Gesamtraten UE sowie bewertungsrelevante UESI und UE nach SOC und PT

In der Studie Heads-Up zeigen sich in den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), zum Therapieabbruch führenden UE und zum Tod führenden UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Gesamtrate UE sowie die Gesamtrate nicht schwerer UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem höheren Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab, der jeweils jedoch aufgrund der nicht mehr als geringfügigen Effektgröße nicht bewertungsrelevant ist.

Für die Gesamtrate schwerer UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem höheren Auftreten unter der Behandlung mit Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab. Die schweren UE setzen sich überwiegend aus Ereignissen zusammen, die aus unterschiedlichen Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) stammen. Diese Ereignisse traten in den meisten Fällen nur bei einem oder höchstens zwei Patienten pro PT auf. Generell sind die Ereignisse innerhalb der unterschiedlichen SOC und PT mehr oder weniger gleich verteilt zwischen den Studienarmen. Die einzelnen wenigen Ereignisse in der Gesamtrate schwerer UE im Upadacitinib-Arm haben zum Großteil nicht zum Therapieabbruch geführt und bei ihnen wurde überwiegend kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen.

Bei Betrachtung der bewertungsrelevanten UESI und UE auf SOC/PT-Ebene zeigten sich sowohl Vorteile (PT Konjunktivitis und SOC Augenerkrankungen) als auch Nachteile (PT Akne und PT Follikulitis) für Upadacitinib gegenüber Dupilumab. Die Ereignisse hinsichtlich der Akne und Follikulitis waren im Upadacitinib-Arm alle nicht schwer und führten alle nicht zum Therapieabbruch.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie Heads-Up zu Woche 24 und resultierender Zusatznutzen

Endpunkt	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) bzw. mittlere Veränderung ^a (Anzahl an Patienten)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacitinib	Dupi- lumab		
Heads-Up				
<i>Hautbild (EASI und BSA)</i>				
Anteil an Patienten mit einem EASI 100	100/348 (28,7)	48/344 (14,0)	RR: 2,05 [1,50; 2,79] p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit einem EASI 90	227/348 (65,3)	197/344 (57,3)	RR: 1,14 [1,01; 1,28] p = 0,0344	
Anteil an Patienten mit einem EASI 75	277/348 (79,6)	263/344 (76,4)	RR: 1,04 [0,96; 1,13] p = 0,3034	
ergänzend: Verbesserung des EASI	-23,61 (N = 347)	-20,49 (N = 341)	MWD: -3,12 [-3,89; -2,35] p < 0,0001 Hedges' g: -0,61 [-0,76; -0,45] p < 0,0001	
Anteil an Patienten mit einer BSA = 0	100/348 (28,7)	48/344 (14,0)	RR: 2,05 [1,50; 2,79] p < 0,0001	
ergänzend: Verbesserung der BSA	-33,77 (N = 347)	-27,34 (N = 341)	MWD: -6,43 [-8,00; -4,87] p < 0,0001 Hedges' g: -0,62 [-0,77; -0,46] p < 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) bzw. mittlere Veränderung ^a (Anzahl an Patienten)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Dupi- lumab		
Juckreiz (WP-NRS)				
Anteil an Patienten mit einer WP-NRS = 0	92/348 (26,4)	29/344 (8,4)	RR: 3,14 [2,12; 4,63] p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WP-NRS ≥ 4	212/348 (60,8)	178/344 (51,7)	RR: 1,18 [1,03; 1,34] p = 0,0165	
ergänzend: Verbesserung der WP-NRS	-4,71 (N = 346)	-3,26 (N = 340)	MWD: -1,46 [-1,74; -1,17] p < 0,0001 Hedges' g: -0,76 [-0,92; -0,61] p < 0,0001	
Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS)				
Anteil an Patienten mit einem HN-PGIS = 0	99/348 (28,5)	58/344 (16,9)	RR: 1,69 [1,27; 2,26] p = 0,0003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ergänzend: Verbesserung des HN-PGIS	-2,34 (N = 346)	-1,68 (N = 338)	MWD: -0,65 [-0,80; -0,50] p < 0,0001 Hedges' g: -0,66 [-0,81; -0,50] p < 0,0001	
Gesamtraten UE sowie bewertungsrelevante UESI und UE nach SOC und PT				
UE	271/348 (77,9)	230/344 (66,9)	RR: 1,16 [1,06; 1,28] p = 0,0013	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
SUE	14/348 (4,0)	7/344 (2,0)	RR: 1,98 [0,81; 4,84] p = 0,1355	
schwere UE	31/348 (8,9)	15/344 (4,4)	RR: 2,04 [1,12; 3,72] p = 0,0192	
nicht schwere UE	268/348 (77,0)	223/344 (64,8)	RR: 1,19 [1,08; 1,31] p = 0,0005	
UE, die zum Therapie- abbruch führten	11/348 (3,2)	4/344 (1,2)	RR: 2,72 [0,87; 8,45] p = 0,0841	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) bzw. mittlere Veränderung ^a (Anzahl an Patienten)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa- dacinib	Dupi- lumab		
UE, die zum Tod führten	1/348 (0,3)	0/344 (0,0)	RR: 2,97 [0,12; 72,55] p = 0,5051	
SOC Augen- erkrankungen	26/348 (7,5)	49/344 (14,2)	RR: 0,52 [0,33; 0,82] p = 0,0051	
PT Konjunktivitis	5/348 (1,4)	35/344 (10,2)	RR: 0,14 [0,06; 0,36] p < 0,0001	
PT Follikulitis	22/348 (6,3)	4/344 (1,2)	RR: 5,44 [1,89; 15,61] p = 0,0017	
PT Akne	64/348 (18,4)	11/344 (3,2)	RR: 5,75 [3,09; 10,71] p < 0,0001	

a: Patienten mit Ereignis zu Woche 24 bzw. mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 24
Für binäre Endpunkte werden die Anzahl der Patienten in der Analyse sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm dargestellt. Der Effektschätzer für binäre Endpunkte ist das RR.
Für kontinuierliche Endpunkte werden die mittlere Veränderung und die Anzahl der Patienten dargestellt, die in die Analyse eingingen. Der Effektschätzer für kontinuierliche Endpunkte ist die MWD sowie Hedges' g.
Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten Hautbild, Juckreiz und Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich stellt ein RR größer Eins bzw. eine MWD und Hedges' g kleiner Null einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen zur Verträglichkeit stellt ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar.

BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko;
SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;
UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	ja, erheblich (Hinweis)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die vorliegende Studie Heads-Up, die zur Beantwortung der Fragestellung im Dossier verwendet wird, ist eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-IIIb-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA). Mit der Studie Heads-Up erfolgt ein direkter Vergleich von Upadacitinib gegenüber Dupilumab und ein Zusatznutzen wird basierend auf dieser Studie abgeleitet.

Zusätzlich wurden drei relevante randomisierte, placebokontrollierte Studien zur Prüfung der Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von erwachsenen auf jugendliche Patienten ergänzend dargestellt, da die Studie Heads-Up ausschließlich erwachsene Patienten eingeschlossen hat und somit keine direktvergleichende Evidenz gegenüber der ZVT für jugendliche Patienten vorliegt. Diese ergänzenden Daten zeigen gleichgerichtete Effekte von erwachsenen und jugendlichen Patienten über alle Endpunkte hinweg. Alle Voraussetzungen für eine Übertragung der Evidenz von erwachsenen auf jugendliche Patienten sind erfüllt. Entsprechend ist ein Evidenztransfer und somit die Ableitung eines Zusatznutzens für jugendliche Patienten basierend auf den Daten der Hauptstudie Heads-Up durchführbar, und es wird ein gemeinsamer Zusatznutzen für jugendliche und erwachsene Patienten abgeleitet.

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit berücksichtigt. Fehlende Werte zum herangezogenen Analysezeitpunkt werden für die Endpunkte zur Wirksamkeit mittels geeigneter Methoden ersetzt. Da die Verwendung einer Ersetzungsstrategie Unsicherheit birgt, wurden für alle Hauptanalysen (Responder-Analysen) Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

denen alle tatsächlich fehlenden Werte mittels einer multiplen Imputation (MI) ersetzt wurden. Alle Sensitivitätsanalysen zeigten konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen, daher wird für die vorliegende Fragestellung jeweils ein Hinweis für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht.

Nachfolgend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Dupilumab aus der Zusammenschau der Ergebnisse aus den einzelnen Endpunkten abgeleitet.

Morbidität

Hautbild (EASI und BSA)

Veränderungen im Hautbild und damit im äußeren Erscheinungsbild können zu einer erheblichen Belastung der Patienten führen, weshalb eine Verringerung der betroffenen Hautbereiche sowie eine Verbesserung der Läsionen einen großen patientenrelevanten Vorteil darstellt.

Unter der Behandlung mit Upadacitinib ist ein deutlicher Vorteil bei dem Endpunkt Hautbild gegenüber Dupilumab vorhanden. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl bei der vollständigen Erscheinungsfreiheit als auch bei der Verbesserung der Läsionen und der Verringerung der betroffenen Hautbereiche. Eine vollständige Erscheinungsfreiheit erreichten unter der Behandlung mit Upadacitinib mehr als doppelt so viele Patienten als unter der Behandlung mit Dupilumab.

Zu Beginn der Studie hatten die meisten Patienten ein schwerwiegend betroffenes Hautbild, weswegen dieser Endpunkt als schwerwiegendes Symptom eingestuft werden kann. Damit liegt für den Endpunkt Hautbild (EASI und BSA) zu Woche 24 im Sinne von § 5 Satz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine Verringerung schwerwiegender Symptome (bzw. Folgekomplikationen) vor und somit eine für die Patienten nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Dupilumab-Behandlung. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für den Endpunkt **Hautbild**.

Juckreiz (WP-NRS)

Eines der Leitsymptome bei AD-Patienten stellt der starke Juckreiz dar, der zu Schlafstörungen, einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und psychosozialen Auswirkungen führen kann. Daher besteht ein großer therapeutischer Bedarf für kontinuierlich anwendbare systemische Therapien, die diesen belastenden Juckreiz deutlich verbessern.

Unter der Behandlung mit Upadacitinib ist ein deutlicher Vorteil beim Endpunkt Juckreiz gegenüber Dupilumab vorhanden. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl beim vollständigen Abklingen des Juckreizes als auch bei der Verbesserung des Juckreizes. Ein vollständiges Abklingen des Juckreizes erreichten unter der Behandlung mit Upadacitinib mehr als dreimal so viele Patienten als unter der Behandlung mit Dupilumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zu Beginn der Studie litten die meisten Patienten unter einem schwerwiegenden Juckreiz, weswegen dieser Endpunkt als schwerwiegendes Symptom eingestuft werden kann. Damit liegt für den Endpunkt Juckreiz (WP-NRS) zu Woche 24 im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender Symptome (bzw. Folgekomplikationen) vor und somit eine für die Patienten nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Dupilumab-Behandlung. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für den Endpunkt **Juckreiz**.

Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS)

Hautläsionen, die an sichtbaren Körperstellen, wie dem Gesicht oder Hals auftreten, stellen eine zusätzliche Belastung für Patienten mit AD dar, weswegen eine Verbesserung der Symptomatik und deren Einfluss auf die Alltagsaktivitäten für den Patienten sehr relevant ist.

Unter der Behandlung mit Upadacitinib ist ein deutlicher Vorteil bei dem Endpunkt Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich gegenüber Dupilumab vorhanden. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl beim vollständigen Abklingen als auch bei der Verbesserung der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich. Ein vollständiges Abklingen der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich erreichten unter der Behandlung mit Upadacitinib deutlich mehr Patienten als unter der Behandlung mit Dupilumab.

Zu Beginn der Studie lag bei den meisten Patienten eine mittelgradig schwere Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich vor, die nicht ignoriert werden konnte sowie die täglichen Aktivitäten gelegentlich einschränkte, weswegen dieser Endpunkt als schwerwiegendes Symptom eingestuft werden kann. Damit liegt für den Endpunkt Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) zu Woche 24 im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender Symptome (bzw. Folgekomplikationen) vor und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Dupilumab-Behandlung. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für den Endpunkt **Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich**.

Verträglichkeit***Gesamtraten UE sowie bewertungsrelevante UESI und UE nach SOC und PT***

Für die UE ergeben sich insgesamt Effekte, die sowohl zum Vorteil (PT Konjunktivitis und SOC Augenerkrankungen) als auch zum Nachteil (Gesamtrate schwere UE, PT Akne und PT Follikulitis) für Upadacitinib gegenüber Dupilumab sind. Die Gesamtrate schwerer UE setzte sich überwiegend aus Ereignissen zusammen, die aus unterschiedlichen SOC und PT stammen. Diese Ereignisse traten in den meisten Fällen nur bei einem oder höchstens zwei Patienten pro PT auf. Generell waren diese Ereignisse innerhalb der unterschiedlichen SOC und PT mehr oder weniger gleich verteilt zwischen den Studienarmen. Die einzelnen wenigen Ereignisse in der Gesamtrate schwerer UE im Upadacitinib-Arm haben zum Großteil nicht zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieabbruch geführt und bei ihnen wurde überwiegend kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen. Die Ereignisse hinsichtlich der Akne und Follikulitis im Upadacitinib-Arm waren alle nicht schwer und führten alle nicht zum Therapieabbruch.

In der Gesamtschau kann daher für Upadacitinib gegenüber Dupilumab **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** für die **Verträglichkeit** abgeleitet werden.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend ergeben sich unter der Behandlung mit Upadacitinib zahlreiche deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile im Vergleich zur ZVT und dem aktuellen Therapiestandard Dupilumab. Insgesamt weist Upadacitinib eine bisher nicht erreichte Wirksamkeit auf und damit verglichen mit Dupilumab eine deutliche Überlegenheit bezüglich der patientenrelevanten Therapieziele wie der Verbesserung des Hautbildes sowie des für den Patienten sehr belastenden Juckreizes und der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich. Dabei ist Upadacitinib nicht nur beim Erreichen einer Verbesserung dieser Therapieziele, sondern auch beim Erreichen einer vollständigen Erscheinungsfreiheit und eines vollständigen Abklingens des Juckreizes sowie der Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich Dupilumab deutlich überlegen. Damit kann mit Upadacitinib als kontinuierlicher systemischer Therapie eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Dupilumab und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles bietet Upadacitinib daher einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit AD.

In der Gesamtschau ergeben sich somit für Upadacitinib gegenüber Dupilumab aus der Studie Heads-Up ein Zusatznutzen aufgrund zahlreicher positiver Effekte in der Morbidität und kein Zusatznutzen oder Schaden in der Verträglichkeit.

Wie bereits zuvor erläutert, wurden die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer geprüft und sind erfüllt. Damit ist die Übertragung der Evidenz und des abgeleiteten Zusatznutzens der Studie Heads-Up von erwachsenen Patienten auf die jugendlichen Patienten gerechtfertigt.

Insgesamt kann somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Upadacitinib bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen, im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard Dupilumab abgeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Dupilumab aus der Studie Heads-Up

Positive Effekte	Negative Effekte
<ul style="list-style-type: none"> • Hautbild (EASI und BSA) (Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen) • Juckreiz (WP-NRS) (Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen) • Symptomatik im Kopf-Hals-Bereich (HN-PGIS) (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) 	-
BSA: Körperoberfläche; EASI: Eczema Area and Severity Index; HN-PGIS: Head and Neck Patient Global Impression of Severity; WP-NRS: Worst Pruritus Numerical Rating Scale	

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die AD ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen. Sie ist nicht ansteckend und verläuft chronisch oder chronisch-rezidivierend, wobei eines der Leitsymptome ein oft fast unerträglicher Juckreiz ist. Eine AD kann sich durch entzündliche, schuppige, nässende und krustenbildende Hautläsionen bis hin zu Hautverdickungen und konfluierenden Knötchen (Lichenifikation) äußern. Die AD selbst und damit verbundene Auswirkungen, im Besonderen der starke Juckreiz, können deutliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität zur Folge haben und zu Schwierigkeiten im sozialen Umfeld sowie zu psychosozialen Auswirkungen wie Depressionen führen. Zusätzlich schaffen vor allem sichtbare Hautläsionen, insbesondere im Kopf-Hals-Bereich, einen erheblichen Leidensdruck und beeinträchtigen Selbstwertgefühl und soziale Interaktionen.

Zielpopulation von Upadacitinib

Upadacitinib ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Um für eine systemische Therapie infrage zu kommen, müssen objektive (z. B. hohe Frequenz an Schüben) und subjektive Kriterien (z. B. starker Juckreiz), sowie ein fehlendes Therapieansprechen vorhanden sein. Die Patienten in der Zielpopulation benötigen aufgrund des chronisch-rezidivierenden Verlaufs und der Schwere der Erkrankung, sowie des unzureichenden Ansprechens auf Schubtherapien eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität, die nur mit einer kontinuierlichen systemischen Therapie erreicht werden kann. Da Upadacitinib zur kontinuierlichen Anwendung vorgesehen ist, entspricht die Zielpopulation von Upadacitinib den Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten in dieser Zielpopulation benötigen eine kontinuierliche systemische Therapie, da nur so eine langfristige Kontrolle dieser chronischen Erkrankung und deren Krankheitsaktivität erreicht werden kann. Eine Langzeitbehandlung wäre bei diesen Patienten wünschenswert und medizinisch indiziert, aufgrund des bisherigen Mangels an kontinuierlichen Therapieoptionen jedoch im Versorgungsalltag bis jetzt nicht immer umsetzbar. Einige verfügbare Therapien wie topische und systemische Glukokortikosteroide oder Ciclosporin sollten aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht kontinuierlich angewendet werden und decken somit nicht den Bedarf der Zielpopulation. Seit der Zulassung von Dupilumab vor wenigen Jahren sowie der vor kurzem erfolgten Zulassungen von Baricitinib und Tralokinumab stehen nun drei kontinuierliche systemische Therapien zur Verfügung. Trotz dieser wenigen kontinuierlich anwendbaren Therapieoptionen besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf, denn diese Therapien sind nicht für alle Patienten befriedigend oder ausreichend. Daraus ergibt sich ein hoher Bedarf an neuen kontinuierlich anwendbaren Behandlungsmöglichkeiten, die diese belastende Erkrankung langfristig kontrollieren, Krankheitsschübe verhindern und somit die Krankheitslast der Patienten nachhaltig verringern können.

Mit der Zulassung von Upadacitinib werden nun die Therapiemöglichkeiten um einen kontinuierlich anwendbaren Wirkstoff, der den therapeutischen Bedarf der Patienten mit dieser stark belastenden Erkrankung adressiert, ergänzt. Ein umfangreiches Studienprogramm zur Sicherheit und Wirksamkeit zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib. Daten aus der direkt vergleichenden Studie Heads-Up zeigen weiterhin deutliche Vorteile von Upadacitinib gegenüber dem aktuellen Therapiestandard Dupilumab. Für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD ist nun mit Upadacitinib ein selektiver Januskinase (JAK)-Inhibitor verfügbar, mit dem als kontinuierliche systemische Therapie eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden kann. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Dupilumab und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles bietet Upadacitinib daher einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit AD.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	57.300 – 62.600
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	erheblich (Hinweis)	57.300 – 62.600
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	1. Jahr ^{b, c} : 15.236,81 € oder 30.067,49 €
		2. Jahr ^c : 15.056,17 € oder 29.886,85 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Da bei Upadacitinib, aber nicht bei Dupilumab einmalig vor Therapiebeginn Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, wird das 1. Jahr zusätzlich dargestellt. c: Sowohl Upadacitinib als auch Dupilumab können entweder alleine oder in Kombination mit TCS und/oder TCI angewendet werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für TCS bzw. TCI ggf. sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der ZVT an und werden deshalb nicht separat aufgeführt. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikosteroide; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	Dupilumab	Patienten, die für eine kontinuierliche systemische Therapie infrage kommen	1. Jahr ^{b, c} : 18.476,92 €
				Ab 2. Jahr ^c : 17.795,11 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Da bei Dupilumab, aber nicht bei Upadacitinib Induktionskosten bei den Arzneimittelkosten anfallen, wird das 1. Jahr zusätzlich dargestellt.</p> <p>c: Sowohl Upadacitinib als auch Dupilumab können entweder alleine oder in Kombination mit TCS und/oder TCI angewendet werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für TCS bzw. TCI ggf. sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der ZVT an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikosteroide; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation (FI) entnommen.

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

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

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

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

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

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

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

Laborkontrollen sind für absolute Neutrophilenzahl (ANC), absolute Lymphozytenzahl (ALC), Hämoglobin (Hb), Lebertransaminasen und Lipide empfohlen. Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein, bis die in Tabelle 1 der FI beschriebenen Laborwertabweichungen entsprechend normalisiert sind. Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer ALC von weniger als $0,5 \times 10^9$ Zellen/l, einer ANC von weniger als 1×10^9 Zellen/l

oder einem Hb-Wert von weniger als 8 g/dl nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der FI). Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Leberschäden sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Die Patienten sollten entsprechend den internationalen klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie behandelt werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Upadacitinib ist zu unterbrechen, falls der Patient nicht auf die Antibiotikatherapie anspricht. Sobald die Infektion unter Kontrolle ist, kann die Behandlung mit Upadacitinib fortgesetzt werden.

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

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

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

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

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

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

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

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