

Baricitinib (atopische Dermatitis, 2 bis 17 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal progress bar composed of 18 rectangular segments. The first 12 segments are light grey, the 13th is dark blue, the 14th is light blue, the 15th is dark blue, the 16th is light blue, the 17th is dark blue, and the 18th is light blue. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on the dark blue segment at the 13th position.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-109

Version: 1.0

Stand: 07.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1717

DOI: 10.60584/A23-109

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Baricitinib (atopische Dermatitis, 2 bis 17 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.11.2023

Interne Projektnummer

A23-109

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-109>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Baricitinib (atopische Dermatitis, 2 bis 17 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-109>.

Schlagwörter

Baricitinib, Dermatitis – Atopische, Nutzenbewertung

Keywords

Baricitinib, Dermatitis – Atopic, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Heiko Traupe, Universitätsklinikum Münster – Klinik für Hautkrankheiten, Münster

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Hort
- Merlin Bittlinger
- Tobias Effertz
- Charlotte Guddat
- Deborah Ingenhag-Reister
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Baricitinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Baricitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2023 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Traupe, Heiko	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.12
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
I 6 Literatur	I.15
I Anhang A Suchstrategien.....	I.16
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.17

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib	I.6
Tabelle 3: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib	I.9
Tabelle 5: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Baricitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt		
1	Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime ^c in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch)
2	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime ^c in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch)
3	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)
4	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Systemische Glukokortikoide können auch bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie angezeigt sein. Insbesondere auf Grund der starken Nebenwirkungen wird der längerfristige Einsatz von systemischen Glukokortikoiden bei Kindern nicht empfohlen, so dass diese gemäß G-BA nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> <p>c. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, die alleinige Anpassungsmöglichkeit während der Schübe jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>		

Der pU weicht zum Teil von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und spaltet die Population aus Fragestellung 1 basierend auf dem vorhandenen Schweregrad der atopischen Dermatitis in 2 Populationen auf. Für die Population der Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für die Population der Kinder von 2 bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis legt der pU hingegen Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden und / oder topischen Calcineurininhibitoren) als Vergleichstherapie fest.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt			
1	Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime ^c in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime ^c in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch) 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)	Zusatznutzen nicht belegt
4	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Systemische Glukokortikoide können auch bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie angezeigt sein. Insbesondere auf Grund der starken Nebenwirkungen wird der längerfristige Einsatz von systemischen Glukokortikoiden bei Kindern nicht empfohlen, so dass diese gemäß G-BA nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> <p>c. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, die alleinige Anpassungsmöglichkeit während der Schübe jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt		
1	Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime ^c in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch)
2	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime ^c in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch)
3	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)
4	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Systemische Glukokortikoide können auch bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie angezeigt sein. Insbesondere auf Grund der starken Nebenwirkungen wird der längerfristige Einsatz von systemischen Glukokortikoiden bei Kindern nicht empfohlen, so dass diese gemäß G-BA nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> <p>c. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, die alleinige Anpassungsmöglichkeit während der Schübe jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>		

Der pU weicht zum Teil von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und spaltet die Population aus Fragestellung 1 basierend auf dem vorhandenen Schweregrad der atopischen Dermatitis in 2 Populationen auf. Für die Population der Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für die Population der Kinder von 2 bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis legt der pU hingegen Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden und / oder topischen Calcineurininhibitoren) als Vergleichstherapie fest.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Baricitinib (Stand zum 07.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Baricitinib (letzte Suche am 07.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Baricitinib (letzte Suche am 07.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Baricitinib (letzte Suche am 07.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Baricitinib (letzte Suche am 27.11.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU stellt in Modul 3 A Ergebnisse seiner für die Population der Kinder und Jugendlichen zulassungsbegründenden Studie I4V-MC-JAIP (BREEZE-AD-PEDS) [2] dar. In die RCT BREEZE-AD-PEDS wurden Kinder und Jugendliche zwischen 2 bis einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, eingeschlossen und unterschiedliche Baricitinib-Dosierungen mit Placebo verglichen. Als Begleittherapie kamen in beiden Armen tägliche Emollienzen und topische Glukokortikoide mit geringer oder mittlerer Wirkstärke, topische Calcineurin-Inhibitoren oder Phosphodiesterase Typ-4-Inhibitoren zum Einsatz. Der Einsatz von topischen Glukokortikoiden starker Wirkstärke oder höher sowie von systemischen Therapien war nur in Ausnahmefällen (Rescue-Therapie) erlaubt. Auf eine 16-wöchige doppelblinde Behandlungsphase folgte eine bis zu 4 Jahre andauernde Verlängerungsphase, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten abhängig von ihrem jeweiligen Ansprechen und dem möglichen Einsatz einer Rescue-Therapie entweder die zuvor zugeteilte verblindete Studienmedikation weiter erhielten oder unverblindet Baricitinib in der höchsten Dosierung.

Die zulassungsbegründende Studie I4V-MC-JAIP (BREEZE-AD-PEDS) wird in Übereinstimmung mit dem pU aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht eingeschlossen. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie macht der pU keine Angaben.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, liegen keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt			
1	Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime ^c in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime ^c in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 ▪ Tacrolimus (topisch) 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)	Zusatznutzen nicht belegt
4	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Systemische Glukokortikoide können auch bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie angezeigt sein. Insbesondere auf Grund der starken Nebenwirkungen wird der längerfristige Einsatz von systemischen Glukokortikoiden bei Kindern nicht empfohlen, so dass diese gemäß G-BA nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> <p>c. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, die alleinige Anpassungsmöglichkeit während der Schübe jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, wobei der pU die Population der Kinder von 2 bis 5 Jahren getrennt nach Schweregrad betrachtet und für diejenigen mit schwerer atopischer Dermatitis abweichend von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden und / oder topischen Calcineurininhibitoren) als relevante Vergleichstherapie erachtet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). Br J Dermatol 2023; 189(1): 23-32. <https://dx.doi.org/10.1093/bjd/ljad096>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Baricitinib

1. ClinicalTrials.gov

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
baricitinib OR LY-3009104 OR INCB-02805

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
baricitinib* OR (INCB 028050) OR INCB-028050 OR INCB028050 OR (LY 3009104) OR LY-3009104 OR LY3009104

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
baricitinib OR INCB028050 OR INCB-028050 OR INCB 028050 OR LY3009104 OR LY-3009104 OR LY 3009104

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Baricitinib sind in der Fachinformation, Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan dargelegt.

Für die pädiatrische atopische Dermatitis (Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren) beträgt die empfohlene Baricitinib-Dosis 4 mg einmal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht ab 30 kg. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 30 kg beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich. Für Patienten, die mit der empfohlenen Dosis eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion infrage kommen, sollte in Betracht gezogen werden, die Dosis auf die Hälfte zu reduzieren. Baricitinib kann mit oder ohne TCS angewendet werden. Topische Calcineurininhibitoren können angewendet werden, sollten aber auf empfindliche Bereiche wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Baricitinib ist einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten und der Tageszeit einzunehmen.

Bei pädiatrischen Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, sollte in Betracht gezogen werden, die Tabletten in Wasser zu suspendieren. Zum Suspendieren der Tablette sollte ausschließlich Wasser verwendet werden. Es sollte nur die für die Dosis erforderliche Anzahl an Tabletten suspendiert werden.

Bei Patienten, bei denen nach 8 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist ein Beenden der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Eine Behandlung mit Baricitinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Während der Stillzeit sollte Baricitinib nicht angewendet werden. Falls im Rahmen von Routineuntersuchungen Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase beobachtet werden und eine arzneimittelbedingte Leberschädigung vermutet wird, ist Baricitinib vorübergehend abzusetzen, bis eine solche Diagnose ausgeschlossen werden kann. Bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung eine absolute Neutrophilenzahl $< 1 \times 10^9$ Zellen/l, eine absolute Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l oder ein Hämoglobinwert < 8 g/dl beobachtet wurde, sollte eine Therapie nicht begonnen bzw. diese vorübergehend unterbrochen werden.

Bei Patienten mit aktiven, chronischen oder wiederkehrenden Infektionen sollten vor Therapiebeginn die Risiken und Vorteile einer Baricitinib-Behandlung sorgfältig

abgewogen werden. Falls sich eine Infektion entwickelt, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und die Therapie mit Baricitinib vorübergehend zu unterbrechen, sollte der Patient auf eine Standardtherapie nicht ansprechen. Die Anwendung von Baricitinib darf erst wieder begonnen werden, nachdem die Infektion ausgeheilt ist.

Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen wird während oder unmittelbar vor einer Behandlung mit Baricitinib nicht empfohlen. Vor Beginn der Therapie wird empfohlen, bei allen Patienten, insbesondere pädiatrischen Patienten, alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den geltenden Impfeempfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen.

Bei schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen sollte die Behandlung mit Baricitinib sofort abgesetzt werden.

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.21
II 3 Literatur.....	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: In der GKV-Routinedatenanalyse herangezogene systemische Arzneimittel.....	II.8
Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
M2Q	mindestens 2 Quartale
OCS	orale systemische Glukokortikoide
pU	pharmazeutischer Unternehmer
STROSA	standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikoide (Kortikosteroide)
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung atopische Dermatitis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Baricitinib im neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, für die eine systemische Therapie infrage kommt, angewendet [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 4 Patientenpopulationen:

- Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 1)
- Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 2)
- Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 3)
- Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 4)

Es ist darauf hinzuweisen, dass Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1] zu entnehmen ist, dass Baricitinib u. a. bei Patientinnen und Patienten mit einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z. B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte) nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Implikationen dieser Einschränkungen für die Zielpopulation sind Modul 3 A nicht zu entnehmen.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ein therapeutischer Bedarf, wenn die bestehenden Therapien die Beschwerden nicht oder nur unzureichend lindern. Es bestehe Bedarf an oralen Therapieoptionen, die schnell wirksam und gleichzeitig gut verträglich sind.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Die Grundlage bildet eine vom pU beauftragte Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) [2]. Im Analysejahr 2021 umfasste die WIG2-Datenbank nach Angaben des pU 3 227 677 Versicherte.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Personenzahl)
1	Studienpopulation des Analysejahrs 2021 im Alter von 2 bis 17 Jahren		431 752
2	davon Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis	5,11	22 082
2a	Alter 2 bis 5 Jahre	–	7563
2b	Alter 6 bis 11 Jahre	–	8293
2c	Alter 12 bis 17 Jahre	–	6226
3	davon Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Verordnung einer systemischen Therapie	0,32 ^b	71 ^b
3a	Alter 2 bis 5 Jahre	0,09	7
3b	Alter 6 bis 11 Jahre	0,27	22
3c	Alter 12 bis 17 Jahre	0,67	42
Hochrechnung auf die GKV-Population ^a			
4	Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis	–	518 959–532 888
5	GKV-Zielpopulation		1060-2397
5a	Alter 2 bis 5 Jahre (Fragestellung 1)	–	73–372
5b	Alter 6 bis 11 Jahre (Fragestellung 2 und 3)	–	321–775
5c	Alter 12 bis 17 Jahre (Fragestellung 4)	–	666–1250
6	Aufteilung der Patientenpopulation im Alter von 6–11 Jahren in mittelschwer und schwer erkrankt	–	–
6a	mittelschwer erkrankt (Fragestellung 2)	50	160–388
6b	schwer erkrankt (Fragestellung 3)	50	160–388
a. Die Spanne basiert auf einer nach Angaben des pU alters- und geschlechtsadjustierten Hochrechnung von den WIG2-Daten auf die GKV-Population und stellt laut pU ein 95 %-Konfidenzintervall dar. Die Personenzahlen sind gerundet. b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung			

Schritt 1: Studienpopulation des Analysejahres 2021 im Alter von 2 bis 17 Jahren

Anhand der WIG2-Datenbank bildet der pU für seine Routinedatenanalyse eine Studienpopulation für das Analysejahr 2021. Diese umfasste alle Versicherten aus der WIG2-Datenbank, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- durchgehend vom 01.01.2021 bis zum 31.12.2021 versichert oder innerhalb dieses Zeitraumes verstorben und
- Alter von 2 bis 17 Jahren im Analysejahr

Auf Basis dieser Kriterien umfasste die Studienpopulation des Analysejahres 2021 eine Anzahl von 431 752 Versicherten.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis

Innerhalb der Studienpopulation aus Schritt 1 wurden Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis anhand des Codes L20.- (Atopisches [endogenes] Ekzem) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), identifiziert. Der Code musste

- als stationäre Hauptdiagnose und / oder
- in mindestens 2 Quartalen (M2Q) des Analysejahrs als stationäre Nebendiagnose und / oder
- in M2Q des Analysejahrs als gesicherte ambulante Diagnose und / oder
- als 1 stationäre Nebendiagnose und 1 gesicherte ambulante Diagnose in jeweils verschiedenen Quartalen des Analysejahrs

vorliegen.

Auf Basis dieser Kriterien wurde eine Anzahl von 22 082 (5,1 %) Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis in der Studienpopulation des Analysejahres 2021 ermittelt.

Für die Altersgruppen entsprechend der Aufteilung der GKV-Zielpopulation des G-BA (Abschnitt II 1.1) ergeben sich innerhalb der Studienpopulation analog zum eben beschriebenen Vorgehen folgende Anzahlen für Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis:

- 2 bis 5 Jahre: 7563
- 6 bis 11 Jahre: 8293

- 12 bis 17 Jahre: 6226

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Verordnung einer systemischen Therapie

Der pU operationalisiert das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Erkrankung und das Infragekommen einer systemischen Therapie (Abschnitt II 1.1) über das Vorliegen von mindestens 1 Verordnung eines systemischen Arzneimittels im Analysejahr.

Des Weiteren wurde eine Verordnung eines systemischen Arzneimittels nur dann berücksichtigt, wenn im selben Quartal eine gesicherte ambulante Diagnose einer atopischen Dermatitis (ICD-10-GM Code L20.-) dokumentiert war. Im Falle einer Hospitalisierung wurde eine Verordnung aufgegriffen, wenn für den betreffenden Krankenhausaufenthalt eine atopische Dermatitis dokumentiert wurde.

Die laut pU betrachteten systemischen Arzneimittel wurden über ihre Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Codes (ATC)¹ ermittelt und sind nachfolgend in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: In der GKV-Routinedatenanalyse herangezogene systemische Arzneimittel

ATC-Code ^a	ATC-Bedeutung
L04AA06	Mycophenolsäure
L04AD01	Ciclosporin
L04AX01	Azathioprin
L04AX03	Methotrexat
M01CX01	Methotrexat
D11AH05	Dupilumab
L04AA44	Upadacitinib
D11AH07	Tralokinumab
D11AH08	Abrocitinib

a. Wirkstoffe gemäß Modul 3 A, Angaben zu ATC-Codes aus Lilly Deutschland GmbH (2023) [2]
ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Zur Auswahl der herangezogenen systemischen Arzneimittel (Tabelle 2) erläutert der pU, dass Verordnungen von oralen systemischen Glukokortikoiden (OCS) nicht eingeschlossen wurden, da sie nicht für einen längerfristigen Einsatz empfohlen werden und im vorliegenden Verfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wurden. Des Weiteren gibt der pU an, stark bis sehr stark wirksame topische Glukokortikoide (TCS) ebenfalls nicht in die

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2021 [3].

Auswertung einbezogen zu haben. Dies begründet er damit, dass zugrunde liegende Annahmen wie z. B. die wiederholte Verordnung dieser TCS oder eine Eskalation der Wirkstärke von TCS als Hinweis auf ein schweres Erkrankungsbild nicht überprüfbar seien.

Von den Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis (Schritt 2) wurden die oben genannten Kriterien zum Vorliegen einer systemischen Arzneimittelverordnung bei den 2- bis 5-Jährigen von 0,09 % (n = 7) der Patientinnen und Patienten, bei den 6- bis 11-Jährigen von 0,27 % (n = 22) und bei den 12- bis 17-Jährigen von 0,67 % (n = 42) erfüllt.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren ergibt sich nach eigener Berechnung in der Summe eine Patientenzahl in der Studienpopulation von 71 und ein Anteilswert von rund 0,32 % Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis, die mindestens 1 Verordnung eines systemischen Arzneimittels gemäß der Operationalisierung in der Routinedatenanalyse aufweisen.

Schritt 4: Hochrechnung auf die GKV-Population

Laut pU erfolgte die Hochrechnung der Ergebnisse auf Basis der WIG2-Daten standardisiert nach Alter und Geschlecht auf Basis der Anteile für die geschlechtsspezifischen Altersgruppen im Rahmen des Risikostrukturausgleichs für das Jahr 2021. Die Spanne stellt laut pU ein 95 %-Konfidenzintervall der hochgerechneten Patientenzahl dar.

Bezogen auf die gesamte GKV-Population gibt der pU für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren eine Spanne von 518 959 bis 532 888 Versicherten mit atopischer Dermatitis im Jahr 2021 an.

Schritt 5: GKV-Zielpopulation

Entsprechend des zu Schritt 4 beschriebenen Vorgehens gibt der pU für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren eine Anzahl von 1060 bis 2397 Patientinnen und Patienten in der GKV an.

Aufgeteilt auf die Populationen der Fragestellungen 1 bis 4 ergeben sich laut pU jeweils die folgenden Anzahlen an Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation:

- Fragestellung 1 (Alter 2 bis 5 Jahre): 73 bis 372
- Fragestellungen 2 und 3 (Alter 6 bis 11 Jahre): 321 bis 775
- Fragestellung 4 (Alter 12 bis 17 Jahre): 666 bis 1250

Schritt 6: Aufteilung der Patientenpopulation im Alter von 6 bis 11 Jahren in mittelschwer erkrankt (Fragestellung 2) und schwer erkrankt (Fragestellung 3)

Die Aufteilung der GKV-Zielpopulation des G-BA sieht für die Population der 6- bis 11-Jährigen eine Differenzierung von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer (Fragestellung 2) und

schwerer Erkrankung (Fragestellung 3) vor. Hierbei geht der pU von gleichen Anteilen (50 %) der beiden Schweregrade aus. Hinweise auf diese Verteilung der Patientinnen und Patienten leitet er aus einer internationalen randomisierten und kontrollierten Phase-3-Interventionsstudie zur Evaluation von Upadacitinib aus dem Jahr 2023 ab [4]. In diese wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen

Für die GKV-Populationen der Fragestellungen 2 und 3 ergibt sich jeweils eine Anzahl von 160 bis 388 Patientinnen und Patienten.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Jedoch führt insbesondere die vom pU vorgenommene Operationalisierung des Schweregrades und des Infragekommens einer systemischen Therapie zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen für die Fragestellungen 1 bis 4. Es bestehen zusätzlich Unsicherheiten in einzelnen Herleitungsschritten. Die maßgeblichen Gründe für die Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Unvollständige Angaben zu den Schritten 1, 3 und 4

Die Patientenzahlen zur GKV-Zielpopulation wurden im Wesentlichen über eine GKV-Routinedatenanalyse ermittelt. In den Schritten 1, 3 und 4 liegen insbesondere für die Schätzung der Patientenzahlen der einzelnen Fragestellungen teils unvollständige Angaben auf Basis der WIG2-Daten und dem Vorgehen des pU vor. Für eine transparente Darstellung von Routinedatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [5].

Zu Schritt 1: Studienpopulation des Analysejahres 2021 im Alter von 2 bis 17 Jahren

Der pU macht keine Angaben zu den Charakteristika der Basispopulation (n = 431 752), die für die Ermittlung der Zielpopulation herangezogen wurde. Für die Populationen der einzelnen Fragestellungen wird dies zusätzlich durch fehlende Angaben zur Anzahl der Versicherten innerhalb der einzelnen Altersgruppen (2 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre und 12 bis 17 Jahre) erschwert. Somit lässt sich die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population nicht abschließend bewerten.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis

Der pU diskutiert die von ihm ermittelte 12-Monats-Prävalenz für die Zielpopulation in Deutschland im Abgleich mit den von ihm angegebenen und ebenfalls diskutierten Auswertungen der KiGGS-Studie (Welle 2, Erhebungszeitraum: 2014 bis 2017) [6], Augustin et al. aus dem Jahr 2015 [7] und Silverberg et al. (Erhebungszeitraum: 26. September 2018 bis 5. März 2019) [8]. Im Abgleich liegt die vom pU ermittelte Prävalenzrate unterhalb der dort

ausgewiesenen Werte. Der pU gibt jedoch an, dass die Vergleichbarkeit dieser Quellen u. a. aufgrund unterschiedlicher Erhebungsmethoden, begrenzt ist.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Verordnung einer systemischen Therapie

Der pU operationalisiert das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Erkrankung und das Infragekommen einer systemischen Therapie über Arzneimittelverordnungen von systemischen Therapien (Tabelle 2). Die vom pU getroffene Auswahl der Wirkstoffe für eine systemische Therapie lässt sich vor dem Hintergrund der Empfehlungen der zum Analysejahr 2021 vorliegenden Aktualisierung der S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2020 [9] zunächst nachvollziehen, ebenso gemäß der seit 2023 vorliegenden S3-Leitlinie [10]. Jedoch zieht der pU Verordnungen von OCS sowie TCS und topischen Calcineurininhibitoren (TCI) wie Tacrolimus nicht heran. Im Analysejahr (2021) standen für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren (Fragestellung 1) im Vergleich zum Betrachtungsjahr 2023 zudem keine zugelassenen systemischen Langzeittherapien zur Verfügung. Auch für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren (Fragestellungen 2 bis 4) standen nur wenige zugelassene Optionen dieser Therapieform (z. B. Dupilumab, Upadacitinib, und Tralokinumab) zur Verfügung. Vor dem Hintergrund dieser Einschränkungen der Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen im Analysejahr ist davon auszugehen, dass auch ein Teil der Kinder und Jugendlichen – in besonderem Maße derjenigen Population der Fragestellung 1 – mit Verordnungen von TCS der Klassen 2 bis 4, TCI und OCS von dem Anwendungsgebiet von Baricitinib umfasst sind. Diese Patientinnen und Patienten werden durch das Vorgehen des pU in diesem Schritt nicht erfasst, was eine Unterschätzung der Patientenzahlen der Fragestellungen 1 bis 4 zur Folge hat.

Zu Schritt 4: Hochrechnung auf die GKV-Population

Die standardisierte Hochrechnung auf die gesamte GKV-Zielpopulation lässt sich nicht vollständig reproduzieren, da der pU u. a. Hochrechnungsfaktoren nicht näher erläutert bzw. quantifiziert.

Aus dem Studienprotokoll der Routinedatenanalyse [2] geht darüber hinaus hervor, dass die Daten des Bundesamts für soziale Sicherung [11], auf die die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus den WIG2-Daten hochgerechnet wurde, für folgende Altersgruppen vorlagen: 1 bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre. Diese weichen von den Altersgruppen der Populationen der einzelnen Fragestellungen ab. Es ist unklar, ob und wie diese Diskrepanz bei der Hochrechnung der Patientenzahlen berücksichtigt wurde.

Auch die Berechnung der angegebenen 95 %-Konfidenzintervalle lässt sich durch fehlende Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Patientenzahlen nicht vollständig nachvollziehen.

Zu Schritt 6: Aufteilung der Patientenpopulation im Alter von 6 bis 11 Jahren in mittelschwer erkrankt (Fragestellung 2) und schwer erkrankt (Fragestellung 3)

Der pU schätzt die Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten unter den 6- bis 11-Jährigen mit einer mittelschweren (Fragestellung 2) und schweren Erkrankung (Fragestellung 3). Hierbei geht er von einer gleichen Verteilung dieser beiden Schweregrade aus, die er aus einer Publikation zur Zulassungsstudie von Upadacitinib ableitet [4]. Dieses Vorgehen ist mit Unsicherheit verbunden. Zum einen handelt es sich um eine internationale Interventionsstudie aus mehr als 20 Ländern aus Europa, Nord- und Südamerika, Ozeanien, dem Mittleren Osten, und der asiatischen Pazifikregion [4], die sich ausschließlich auf 12- bis 17-jährige Patientinnen und Patienten bezieht. Zum anderen geht aus der bereits erwähnten Publikation von Silverberg et al. [8], deren Ergebnisse der pU diskutiert, hervor, dass der Anteil an schweren Erkrankungen innerhalb der dort betrachteten deutschen Teilpopulation deutlich niedriger ist. Einschränkend zu nennen ist jedoch die geringe Patientenzahl (n = 32) innerhalb dieser Teilpopulation.

Einordnung in vorangegangene Verfahren

Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 1)

Im Verfahren zu Dupilumab aus dem Jahr 2023 [12] in einem ähnlichen Anwendungsgebiet, dass sich abweichend zur vorliegenden Population zusätzlich auf Kinder von 6 Monaten bis < 2 Jahren und ausschließlich auf die schwere atopische Dermatitis bezieht, wurden 2717 bis 3907 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben. Dabei wurde diese Schätzung als unsicher bewertet. Im Vergleich dazu ist die vorliegende Schätzung mit 73 bis 372 Patientinnen und Patienten deutlich niedriger. Dies liegt im Wesentlichen an der unterschiedlichen Operationalisierung der Schweregrade und des Infragekommens für eine systemische Therapie. So wurden beispielsweise in dem Verfahren zu Dupilumab Verordnungen von TCS der Klassen 2 und 3 herangezogen [12]. Vor diesem Hintergrund lassen sich die vom pU angesetzten Zahlen in diesem Verfahren weiterhin als Unterschätzung einordnen.

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer (Fragestellung 2) oder schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 3)

Zu Fragestellung 3 (schwere atopische Dermatitis)

Im Verfahren zu Dupilumab aus dem Jahr 2021 [13] wurde in einem zu Fragestellung 3 gleichen Anwendungsgebiet eine Anzahl von insgesamt 9674 bis 14 065 Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis in der GKV-Zielpopulation angegeben. Diese Schätzung wurde als unsicher bewertet. Im Vergleich dazu ist die vorliegende Patientenzahl für Fragestellung 3 mit 160 bis 388 Patientinnen und Patienten deutlich niedriger. Dies liegt im Wesentlichen an der unterschiedlichen Operationalisierung

der Schweregrade und des Infragekommens für eine systemische Therapie. Beispielsweise wurden in dem Verfahren zu Dupilumab Verordnungen von TCS der Klassen 2 bis 4 herangezogen [13]. Vor diesem Hintergrund werden die Patientenzahlen der Fragestellung 3 in der Größenordnung des vorangegangenen Verfahrens zu Dupilumab aus dem Jahr 2021 gesehen, trotz der dort beschriebenen Unsicherheiten.

Zu Fragestellung 2 (mittelschwere atopische Dermatitis)

Für Fragestellung 2 in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis) lassen sich die vom pU angesetzten Zahlen (160 bis 388) im Abgleich mit den Angaben im Verfahren zu Dupilumab [13] ebenfalls als Unterschätzung einordnen.

Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 4)

Für diese Fragestellung liegt ein vorangegangenes Verfahren aus dem Jahr 2019 (Dupilumab) [14] im gleichen Anwendungsgebiet vor. Darin wurde eine Anzahl von 5282 bis 10 632 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation geschätzt. Diese Schätzung wurde als in der Größenordnung plausibel bewertet [14]. Trotz einer im Vergleich zum vorliegenden Verfahren älteren Datenbasis wird die im Verfahren zu Dupilumab ausgewiesene Anzahl aufgrund einer vollständigeren Operationalisierung der Schweregrade und des Infragekommens für eine systemische Therapie als bessere Schätzung angesehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die 4 Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für die atopische Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren bis zum Jahr 2028 sowohl von einer konstanten Prävalenz als auch von einer konstanten Inzidenz aus, sodass die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis vor allem durch die allgemeine Bevölkerungsentwicklung beeinflusst wird.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Baricitinib	pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	1060–2397	Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Jedoch führt insbesondere die vom pU vorgenommene Operationalisierung des Schweregrades bzw. des Infragekommens einer systemischen Therapie zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen in allen 4 Fragestellungen. Für die Fragestellungen 3 und 4 stellen die Verfahren zu Dupilumab aus dem Jahr 2021 [13] und 2019 (9674–14 065 und 5282–10 632) eine bessere Schätzung dar.
	Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 1)	73–372	
	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 2)	160–388	
	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 3)	160–388	
	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 4)	666–1250	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Fragestellung 1) sowie Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Fragestellung 2):
 - ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:
 - TCS der Klassen 2 bis 3
 - Tacrolimus (topisch)
- Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Fragestellung 3) sowie Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Fragestellung 4):
 - Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

Der pU liefert für Baricitinib Jahrestherapiekosten sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre. Für Dupilumab hingegen liefert der pU Jahrestherapiekosten ausschließlich für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist und somit von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird, in der die im 1. Behandlungsjahr 1-malig anfallenden Kosten in den Folgejahren nicht anfallen.

Für die TCS der Klassen 2 bis 3 macht der pU Angaben zu den Wirkstoffen Hydrocortison-17-butytrat (als Wirkstoff der Klasse 2) und Methylprednisolonaceponat (als Wirkstoff der Klasse 3). Bei diesen beiden Arzneimitteln sowie bei Tacrolimus geht der pU davon aus, dass Behandlungsdauer, Verbrauch und damit auch die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung bzw. Bewertung zu diesen Wirkstoffen in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5.

Den Wirkstoff Methylprednisolonaceponat setzt der pU als Creme an. Gemäß der Fachinformation für die Creme [15] wird dieses Präparat nicht empfohlen für die Anwendung

bei Kindern < 3 Jahre. Der Wirkstoff ist auch als Salbe verfügbar. In der entsprechenden Fachinformation für die Darreichungsform Salbe [16] findet sich diese Einschränkung nicht.

Für Dupilumab stellt der pU die Kosten ausschließlich für die Monotherapie dar. Er macht jedoch Angaben zu TCS (Hydrocortison-17-butytrat und Methylprednisolonaceponat) und TCI (Tacrolimus) jeweils im Rahmen der Fragestellungen 1 und 2 (siehe oben). Ferner macht der pU Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Dupilumab für Kinder von 2 bis 5 Jahren (Fragestellung 1). Diese Angaben werden jedoch weder dargestellt noch bewertet, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Baricitinib und Dupilumab entsprechen den Fachinformationen [1,17,18].

Da in den Fachinformationen [1,17,18] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Baricitinib und Dupilumab richtet sich nach dem Körpergewicht [1,17,18].

Für Baricitinib sieht die Fachinformation bei einem Körpergewicht zwischen 10 kg bis < 30 kg eine tägliche Dosis von 2 mg vor, bei einem Körpergewicht \geq 30 kg eine tägliche Dosis von 4 mg. Der pU berechnet die Spanne der Jahrestherapiekosten daher mit einem Verbrauch von 2 mg bis 4 mg pro Gabe. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit dem durchschnittlichen Körpergewicht der jüngsten bzw. ältesten relevanten Altersgruppe gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [19] (14,1 kg in der Altersgruppe von 2 bis unter 3 Jahren bzw. 67,0 kg in der Altersgruppe von 17 bis unter 18 Jahren) plausibel.

Für Dupilumab entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch den Fachinformationen [17,18]. Demnach ist für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren (Fragestellung 3) bei einem Körpergewicht von 15 kg bis < 60 kg eine Injektion von 300 mg alle 4 Wochen vorgesehen und bei einem Körpergewicht \geq 60 kg eine Injektion von 300 mg alle 2 Wochen. Darüber hinaus kann für die Patientengruppe mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 60 kg laut Fachinformation eine nach Ermessen des Arztes höhere Dosierung von 200 mg alle 2 Wochen erfolgen [17,18]. Dies führt zu einem höheren Gesamtverbrauch von 5220 mg pro Jahr für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 60 kg. Für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren (Fragestellung 4) ist bei einem Körpergewicht < 60 kg eine

Injektion von 200 mg alle 2 Wochen und bei einem Körpergewicht ≥ 60 kg eine Injektion von 300 mg alle 2 Wochen vorgesehen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Baricitinib und Dupilumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt im Rahmen der Erhaltungstherapie keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Baricitinib an. Der Fachinformation [1] hingegen lassen sich Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entnehmen, wie die Untersuchung auf Veränderungen des Risikos von venösen thromboembolischen Ereignissen.

Für Dupilumab gibt der pU korrekt an, dass den Fachinformationen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind [17,18].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Baricitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 13 599,94 €. Die Jahrestherapiekosten für Baricitinib beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Allerdings veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Dupilumab gibt der pU für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 3) Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 8485,23 € (für Kinder mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 60 kg) bis 17 035,73 € (für Kinder mit ≥ 60 kg Körpergewicht) an. Die Jahrestherapiekosten für Dupilumab beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel. Die Arzneimittelkosten für Kinder mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 60 kg entsprechen bei nach ärztlichem Ermessen angesetzter höherer Dosierung von 200 mg alle 2 Wochen (siehe Abschnitt II 2.2) den Arzneimittelkosten für Kinder mit ≥ 60 kg Körpergewicht, da die Arzneimittelpreise gemäß Lauer-Taxe für die Dosierungen zu 200 mg und zu 300 mg identisch sind.

Für Dupilumab gibt der pU für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 4) Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 11 357,15 € (für Jugendliche mit < 60 kg Körpergewicht) bis 17 035,73 € (für Jugendliche mit ≥ 60 kg Körpergewicht) an. Die Jahrestherapiekosten für Dupilumab beinhalten auch für die Patientenpopulation der Fragestellung 4 ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die

angegebenen Arzneimittelkosten der unteren Grenze (Jugendliche mit < 60 kg Körpergewicht) sind rechnerisch nicht nachvollziehbar und insgesamt unterschätzt. Es ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe der oberen Grenze für beide Patientengruppen, da Dupilumab in unterschiedlichen Wirkstärken den gleichen Preis gemäß Lauer-Taxe aufweist. Die Angabe des pU zur Obergrenze (Jugendliche mit ≥ 60 kg Körpergewicht) ist plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar	
Zu bewertende Therapie							
Baricitinib	pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	13 599,94	0	0	13 599,94	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Allerdings veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:	Kinder von 2 bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 1) sowie Kinder von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 2), für die eine systemische Therapie infrage kommt						
TCS der Klassen 2–3							
Hydrocortison-17-butyrat ^b		Patientenindividuell unterschiedlich	0	0	0	Patientenindividuell unterschiedlich	Die Angaben des pU basieren auf einem patientenindividuellen Verbrauch. Dies ist nachvollziehbar.
Methylprednisolon-aceponat ^b							
Tacrolimus							

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Dupilumab ^c	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 3), für die eine systemische Therapie infrage kommt	8485,23–17 035,73 ^d	0	0	8485,23–17 035,73 ^d	Die Angaben des pU sind plausibel.
	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (Fragestellung 4), für die eine systemische Therapie infrage kommt	11 357,15–17 035,73 ^e	0	0	11 357,15–17 035,73 ^e	Die angegebenen Arzneimittelkosten in Form einer Spanne sind rechnerisch nicht nachvollziehbar. Es ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe der oberen Grenze für beide Patientengruppen. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind plausibel.
<p>a. Es sind ausschließlich diejenigen Angaben des pU dargestellt, die sich auf die Erhaltungstherapie beziehen. b. exemplarische Auswahl des pU c. Der G-BA gibt zusätzlich „(ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)“ an. Der pU macht zu TCS (Hydrocortison-17-butytrat und Methylprednisolonaceponat) und TCI (Tacrolimus) Kostenangaben jeweils im Rahmen von Fragestellung 1 und 2, die im Rahmen einer Kombinationstherapie hinzukommen. d. Die Angabe der unteren Grenze bezieht sich auf die Behandlung von Kindern mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 60 kg und die der oberen Grenze auf Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg gemäß den Fachinformationen [17,18]. e. Die Angabe der unteren Grenze bezieht sich auf die Behandlung von Jugendlichen mit einem Körpergewicht < 60 kg und die der oberen Grenze auf Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg gemäß den Fachinformationen [17,18].</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU nennt als Kontraindikationen eine mögliche Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder weiteren Hilfsstoffen von Baricitinib. Für weitere Einschränkungen verweist der pU auf die Fachinformation von Baricitinib [1]. Der pU macht keine konkreten Angaben zu Versorgungsanteilen, da sich diese derzeit aufgrund der aktuellen medizinischen Weiterentwicklung im Bereich der atopischen Dermatitis nicht realistisch schätzen ließen.

II 3 Literatur

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

1. Lilly Deutschland. Fachinformation - Olumiant 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
2. Lilly Deutschland. Protocol 2022-12065 Epidemiology of atopic dermatitis (AD) in children from 2 up to 17 years in Germany who received systemic therapy (moderate to severe AD) – database analysis of German health insurance fund claims Version 2.0. 2023.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2021.html?nn=468782&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=952372.
4. Paller AS, Ladizinski B, Mendes-Bastos P et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Treatment in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up Randomized Clinical Trials. JAMA Dermatol 2023; 159(5): 526-535. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.0391>.
5. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108647>.
6. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M. Allergic diseases in children and adolescents in Germany. Results of the cross-sectional KiGGS Wave 2 study and trends. J Health Monit 2018; 3(3): 3-16. <https://doi.org/10.17886/rki-gbe-2018-082>.
7. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. Dermatology 2015; 231(1): 35-40. <https://doi.org/10.1159/000381913>.
8. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. Ann Allergy Asthma Immunol 2021; 126(4): 417-428.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>.
9. Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] [online]. 2020 [Zugriff: 07.08.2020]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf.

10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem] [online]. 2023 [Zugriff: 26.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027l_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07_1_01.pdf.
11. Bundesamt für Soziale Sicherung. Datenzusammenstellungen und Auswertungen - Risikogruppenanteile. 2023. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis, 6 Monate bis 5 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-25_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis, 6 bis 11 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-123_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-75_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
15. Pharma L. Fachinformation - Advantan 0,1 % Creme (Stand: Juli 2019).
16. LEO Pharma. Fachinformation - Advantan 0,1 % Salbe (Stand: Juli 2019).
17. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation - Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: April 2023).
18. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation - Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: April 2023).
19. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2018 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=19164796&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid.