

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Abrocitinib (Atopische Dermatitis)

Vom 7. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Juli 2022 (BAnz AT 27.07.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Abrocitinib wie folgt ergänzt:**

Abrocitinib

Beschluss vom: 7. Juli 2022

In Kraft getreten am: 7. Juli 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2021):

Cibinqo wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Juli 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dupilumab (ggf. in Kombination mit topischen Glukokortikoiden und/oder topischen Calcineurininhibitoren)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abrocitinib gegenüber Dupilumab:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑↑	Vorteile bei Remission (EASI 100; SCORAD 100), SCORAD 90 und patientenberichteter Symptomatik.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie JADE DARE: RCT, direkter Vergleich von Abrocitinib 200 mg gegenüber Dupilumab bei Erwachsenen über 26 Wochen

Mortalität

Endpunkt	Abrocitinib		Dupilumab		Abrocitinib vs. Dupilumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamt-mortalität ^b	362	2 (0,6 ^c)	365	0 (0)	-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-06) und dem Addendum (A22-60) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt Merkmal Subgruppe	Abrocitinib		Dupilumab		Abrocitinib vs. Dupilumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Symptomatik^{d,e}					
Remission (EASI 100)	362	79 (21,8)	365	50 (13,7 ^c)	1,59 [1,15; 2,20]; 0,005
Remission (SCORAD 100)	362	37 (10,2)	365	22 (6,0)	1,70 [1,02; 2,82]; 0,041
Response (EASI 90)	362	190 (52,5)	365	172 (47,1)	1,11 [0,96; 1,29]; 0,147
Response (EASI 75)	362	254 (70,2)	365	261 (71,5)	0,98 [0,89; 1,08]; 0,698
Response (SCORAD 90)	362	80 (22,1)	365	52 (14,2)	1,55 [1,13; 2,13]; 0,007
Response (SCORAD 75)	362	152 (42,0)	365	133 (36,4)	1,15 [0,96; 1,38]; 0,128
Juckreiz (Peak Pruritus NRS 0-1)	362	139 (38,4 ^c)	365	114 (31,2 ^c)	1,23 [0,99; 1,52]; 0,058 ^f
Juckreiz (Peak Pruritus NRS, Ver- besserung um ≥ 4 Punkte ^p)	357	241 (67,5)	364	229 (62,9)	1,07 [0,96; 1,19]; 0,198
Schlafstörungen (MOS Sleep Scale) SPI I (Verbesserung um ≥ 15 Punkte ^g)	362	131 (36,2)	363	117 (32,2)	1,12 [0,92; 1,37]; 0,264
Schlafstörungen (MOS Sleep Scale) SPI II (Verbesserung um ≥ 15 Punkte ^g)	362	139 (38,4)	364	140 (38,5)	1,00 [0,83; 1,20]; 0,972
Schmerz (Skin Pain NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte ^p)	316	205 (64,9)	325	202 (62,2)	1,04 [0,93; 1,17]; 0,475
Patienten- berichtete Symptomatik (POEM 0-2)	358	106 (29,6)	363	69 (19,0)	1,56 [1,19; 2,03]; 0,001

Endpunkt Merkmal Subgruppe	Abrocitinib		Dupilumab		Abrocitinib vs. Dupilumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
patienten- berichtete Symptomatik (POEM 0)	359	49 (13,6)	365	26 (7,1)	1,92 [1,22; 3,01]; 0,005
patientenberichtete Symptomatik (POEM 0 ^e) Alter					
< 40 Jahre	227	22 (9,7)	247	19 (7,7)	1,26 [0,70; 2,27]; 0,514 ^v
≥ 40 Jahre	132	27 (20,5)	118	7 (5,9)	3,45 [1,56; 7,62]; < 0,001 ^v
Gesamt			Interaktion:		0,009 ^w

Endpunkt	Abrocitinib			Dupilumab			Abrocitinib vs. Dupilumab
	N ^l	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 26 MW ^m (SE)	N ^l	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 26 MW ^m (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^m
Symptomatik							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS ^o)	362	68,4 (19,5)	13,48 (0,76)	364	67,7 (18,3)	14,30 (0,75)	-0,82 [-2,91; 1,28]; 0,445

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abrocitinib		Dupilumab		Abrocitinib vs. Dupilumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
DLQI 0-1 ^{d,e}	358	137 (38,3)	361	114 (31,6)	1,21 [0,99; 1,48]; 0,060

Nebenwirkungen

Endpunkt ^d	Abrocitinib		Dupilumab		Abrocitinib vs. Dupilumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UEs ^h (ergänzend dargestellt)	362	268 (74,0)	365	239 (65,5)	-
SUEs ^h	362	6 (1,7)	365	6 (1,6)	1,01 [0,33; 3,10]; 0,989
Abbruch wegen UEs ^{h,i}	362	9 (2,5)	365	9 (2,5)	1,01 [0,40; 2,51]; 0,986
Infektionen (SOC, UEs) ^j	362	110 (30,4)	365	109 (29,9)	1,02 [0,82; 1,27]; 0,916 ^k
schwerwiegende Infektionen (SOC, SUEs) ^j	362	3 (0,8)	365	0 (0)	-
Konjunktivitis (PT, UEs)	362	8 (2,2)	365	35 (9,6)	0,23 [0,11; 0,49]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	362	17 (4,7)	365	28 (7,7)	0,61 [0,34; 1,10]; 0,103 ^k
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	362	70 (19,3)	365	33 (9,0)	2,14 [1,45; 3,15]; < 0,001 ^k
Übelkeit (PT, UEs)	362	70 (19,3)	365	8 (2,2)	8,82 [4,31; 18,07]; < 0,001
Akne (PT, UEs)	362	46 (12,7)	365	10 (2,7)	4,64 [2,38; 9,05]; < 0,001

a. Sofern nicht anders angegeben, Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Krankheitsschwere zu Studienbeginn (IGA = 3 vs. IGA = 4); Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: asymptotisch, unstratifiziert

b. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.

c. Berechnung des IQWiG

d. Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Auswertung zu Woche 26; Nebenwirkungen: Auswertung bis Woche 26 sowie plus 28 Tage, falls Nachbeobachtungsphase durchlaufen wurde

e. Werte nach Therapieabbruch oder nach Rescuetherapie sowie fehlende Werte wurden mittels Non-Response-Imputation ersetzt.

f. Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI und p-Wert; asymptotisch, mit Varianzkorrektur gemäß Data-set Re-sizing Approach

- g. Eine Verbesserung ist definiert als eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.
- h. enthält Ereignisse der Grunderkrankung (PT Dermatitis atopisch); im Anhang 4-G des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Ergebnisse zu UEs und SUEs jeweils ohne Progressionsereignisse dargestellt. Es liegt jedoch keine Angabe dazu vor, welche Ereignisse dabei nicht berücksichtigt wurden.
- i. In Modul 5 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers liegen neben der Angabe zu Abbruch wegen UEs auch Angaben zum Studienabbruch wegen UEs vermutlich inkl. Tod (12 [3,3 %] vs. 9 [2,5 %] Patientinnen und Patienten) sowie zum Therapieabbruch wegen UEs bei gleichzeitiger Studienfortsetzung (0 [0 %] vs. 1 [0,3 %] Patientinnen und Patienten) vor. Damit wären 12 [3,3 %] vs. 10 [2,7 %] Therapieabbrüche wegen UEs zu erwarten.
- j. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der MedDRA SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs
- k. Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode).
- l. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- m. MW und SE (pro Behandlungsgruppe zu Woche 26) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM mit den Faktoren Behandlung und Visite, dem Interaktionsterm Visite x Behandlung sowie dem jeweiligen Wert zu Studienbeginn und der Krankheitsschwere zu Studienbeginn als Kovariaten; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen seit Studienbeginn zu Woche 26 dar; Werte nach Therapieabbruch und nach Rescuetherapie wurden als fehlende Werte betrachtet
- n. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 10).
- o. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
- p. Eine Verbesserung ist definiert als eine Abnahme um ≥ 4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 4 Punkte ein.
- q. In die Auswertung gingen Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 1 Punkt ein
- v. unstratifiziert
- w. logistisches Regressionsmodell mit entsprechendem Interaktionsterm; unstratifiziert

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MOS: Medical Outcome Study; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SPI: Sleep Problem Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

ca. 52.000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cibinqo (Wirkstoff: Abrocitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Abrocitinib sollte durch in der Therapie mit atopischer Dermatitis erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach 24 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.

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

Weiterhin ist vor dem Hintergrund des laufenden PRAC-Verfahrens der EMA derzeit das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren, wie Abrocitinib, nicht abschließend beurteilbar.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abrocitinib	16 266,85 € - 20 277,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt:	16 447,70 € - 20 458,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dupilumab	17 796,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Juli 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken