



IQWiG-Berichte – Nr. 1046

**Baricitinib
(atopische Dermatitis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-95
Version: 1.0
Stand: 11.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Baricitinib (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.11.2020

Interne Auftragsnummer

A20-95

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Enno Schmidt, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum-Schleswig-Holstein, Lübeck

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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Frings
- Moritz Felsch
- Charlotte Hecker
- Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Christopher Kunigkeit
- Ana Liberman
- Katrin Nink

Schlagwörter: Baricitinib, Dermatitis – Atopische, Nutzenbewertung

Keywords: Baricitinib, Dermatitis – Atopic, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Fragestellung A: Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist	7
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	7
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	7
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
2.4 Fragestellung B: Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist	9
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	12
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	13
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.2)	13
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	13
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	13
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.3)	18
3.2.1 Behandlungsdauer	19
3.2.2 Verbrauch	20

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6	Versorgungsanteile	22
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	23
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	23
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	24
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	29
Anhang A	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib.....	3
Tabelle 3: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib.....	6
Tabelle 5: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 6: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	24
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	25

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NB-UVB	Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikoide (Kortikosteroide)
UV	Ultraviolett
UVA	Ultraviolett A-Licht

1 Hintergrund

1.1 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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.11.2020 übermittelt.

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / 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.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; 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 [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.11.2020 übermittelt.

Fragestellung

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

Für die Nutzenbewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib

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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UVA: Ultraviolett A-Licht

Der pU sieht Fragestellung A als nicht relevant an und benennt dafür keine zweckmäßige Vergleichstherapie. In Fragestellung B folgt der pU 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

Fragestellung A: Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt und für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung B: Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist

Aufgrund des Fehlens einer direkt vergleichenden Studie stellt der pU für Fragestellung B einen adjustierten indirekten Vergleich von Baricitinib gegenüber Dupilumab über den Brückenkompator Placebo dar. Dieser adjustierte indirekte Vergleich ist jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Baricitinib zu treffen, da die auf der Vergleichsseite für Dupilumab eingeschlossene Studie (Studie CAFE) mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen zu kurz ist. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der den adjustierten indirekten Vergleich ebenfalls nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt und für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Daraus 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	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt		
A	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4 ▪ Tacrolimus (topisch) ▪ UV-Therapie (UVA / NB-UVB / Balneofototherapie) ▪ systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) ▪ Ciclosporin 	Zusatznutzen nicht belegt
B	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UVA: Ultraviolett A-Licht</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

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

Für die Nutzenbewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Baricitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	
A	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4 ▪ Tacrolimus (topisch) ▪ UV-Therapie (UVA / NB-UVB / Balneofototherapie) ▪ systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) ▪ Ciclosporin
B	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UVA: Ultraviolett A-Licht		

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) sieht Fragestellung A als nicht relevant an (siehe Abschnitt 2.3.1) und benennt dafür keine zweckmäßige Vergleichstherapie. In Fragestellung B folgt der pU 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.

2.3 Fragestellung A: Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Baricitinib (Stand zum 17.08.2020)
- bibliografische Recherche zu Baricitinib (letzte Suche am 17.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Baricitinib (letzte Suche am 19.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Baricitinib (letzte Suche am 17.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Baricitinib (letzte Suche am 25.11.2020)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Fragestellung A wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU sieht Fragestellung A als nicht relevant an, da das therapeutische Konzept von Baricitinib gemäß Zulassung auf der dauerhaft / kontinuierlichen systemischen Anwendung beruhe. Zur Erfüllung der „formalen Vollständigkeit“ führt der pU dennoch eine Informationsbeschaffung zu Fragestellung A durch. Er schließt keine Studie für einen direkten Vergleich in Fragestellung A ein.

Unter den vom pU ausgeschlossenen Studien befindet sich u. a. auch die Studie I4V-MC-JAIN (im Folgenden als JAIN bezeichnet), in der Baricitinib gegenüber Placebo + topische Glukokortikoide (TCS) verglichen wird. Der pU begründet den Studienausschluss damit, dass sowohl die Studienpopulation als auch die Studienintervention nicht der Fragestellung A entsprechen. Vielmehr seien die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Vortherapien, der hohen Symptomlast, einer sehr langen Erkrankungsdauer von etwa 25 Jahren und der chronischen Natur der Erkrankung der Teilpopulation B zuzuordnen.

Die Argumentation des pU zum Ausschluss der Studie JAIN für Fragestellung A ist nachvollziehbar. Die Studie JAIN wird aufgrund ihrer Patientenpopulation und Intervention in der vorliegenden Bewertung Fragestellung B zugeordnet.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage

kommt und für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Der pU nimmt keine Einschätzung zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Baricitinib in der vorliegenden Fragestellung A vor.

2.4 Fragestellung B: Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Baricitinib (Stand zum 17.08.2020)
- bibliografische Recherche zu Baricitinib (letzte Suche am 17.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Baricitinib (letzte Suche am 19.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Baricitinib (letzte Suche am 17.08.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Baricitinib (letzte Suche am 25.11.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Fragestellung B keine direkt vergleichende RCT mit Baricitinib im Vergleich zu Dupilumab.

Vom pU dargestellter adjustierter indirekter Vergleich

Aufgrund des Fehlens einer direkt vergleichenden Studie stellt der pU für Fragestellung B einen adjustierten indirekten Vergleich von Baricitinib gegenüber Dupilumab über den Brückenkompator Placebo dar. Darin schließt er für Baricitinib die Studie JAIN und für Dupilumab die Studie R668-AD-1424 (im Folgenden CAFE genannt) ein. Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Dies wird im Folgenden begründet.

Bei der Studie JAIN [3] handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 4-armige Studie zum Vergleich von Baricitinib (in 3 verschiedenen Dosierungen, darunter die zulassungskonforme Dosierung von 4 mg peroral [4]) gegenüber Placebo + TCS. Alle Patientinnen und Patienten erhielten zudem eine standardisierte Hintergrundtherapie mit

Emollientien und bei aktiven Läsionen zusätzlich mittelstark wirksame TCS oder – je nach Hautregion – Tacrolimus, einen anderen topischen Calcineurininhibitor oder einen topischen PDE-4-Inhibitor. Die Hintergrundtherapie konnte angepasst bzw. eskaliert werden, auch die Gabe einer Rescue-Therapie war möglich. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine Therapie mit Ciclosporin nicht geeignet war. Gründe, aus denen eine Therapie mit Ciclosporin für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht infrage kam, waren beispielsweise eine medizinische Kontraindikation gegen Ciclosporin (z. B. aufgrund einer Begleiterkrankung oder einer Überempfindlichkeit gegenüber Ciclosporin) oder ein unzureichendes Ansprechen auf Ciclosporin in der Vergangenheit. Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 52 Wochen, für den adjustierten indirekten Vergleich zieht der pU den Datenschnitt zu Woche 16 heran. Zusätzlich stellt er Daten zu Woche 24 dar, zieht diese jedoch nicht für seine Nutzenbewertung heran.

Bei der Studie CAFE [5] handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) mit Placebo. In 1 der Dupilumab-Arme wurde Dupilumab zulassungskonform [6] mit einer Anfangsdosis von 600 mg und einer 2-wöchentlichen Erhaltungsdosis von 300 mg als subkutane Injektion verabreicht. Alle Patientinnen und Patienten erhielten zudem eine standardisierte Hintergrundtherapie mit Emollientien und – je nach Hautregion – mittelstark oder schwach wirksamen TCS. Die Hintergrundtherapie konnte alle 4 Wochen angepasst bzw. eskaliert werden, auch die Gabe einer Rescue-Therapie war möglich. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, für die aus verschiedenen Gründen (z. B. aufgrund einer Begleiterkrankung oder einer Überempfindlichkeit gegenüber Ciclosporin) eine Therapie mit Ciclosporin nicht geeignet war. Die doppelblinde Behandlungsphase dauerte 16 Wochen.

Der vom pU dargestellte adjustierte indirekte Vergleich ist für die Bewertung der Fragestellung B nicht geeignet. Zwar entsprechen die in den Studien JAIN und CAFE untersuchten Populationen Fragestellung B, jedoch ist die Behandlungsdauer in der Studie CAFE und damit auch der dargestellte adjustierte indirekte Vergleich zu Woche 16 zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen einer dauerhaften Behandlung der chronisch verlaufenden atopischen Dermatitis zu treffen (siehe auch [7,8]). Diese Einschätzung entspricht der Argumentation des pU, der den adjustierten indirekten Vergleich ebenfalls nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt und für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt		
A	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4 ▪ Tacrolimus (topisch) ▪ UV-Therapie (UVA / NB-UVB / Balneofototherapie) ▪ systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) ▪ Ciclosporin 	Zusatznutzen nicht belegt
B	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UVA: Ultraviolett A-Licht			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die atopische Dermatitis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [4]. Demnach ist Baricitinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen [4].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- Fragestellung A: Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist
- Fragestellung B: Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

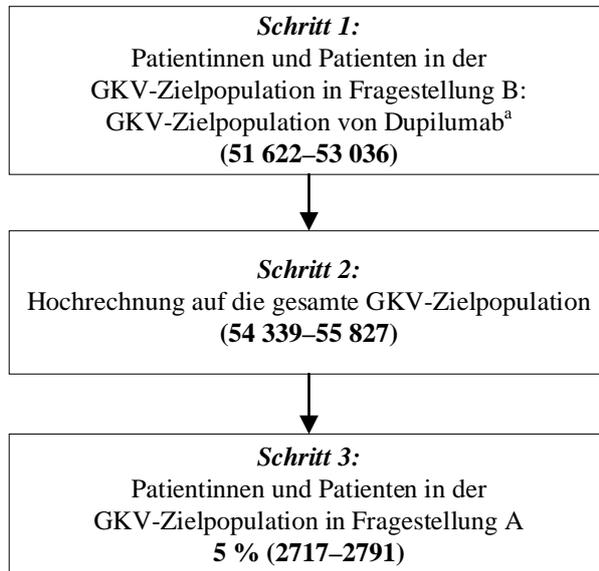
Der pU erläutert, dass die atopische Dermatitis als chronische Erkrankung von einer Reihe krankheitsspezifischer Anzeichen und Symptome gekennzeichnet ist. Er gibt an, dass für einige Patientinnen und Patienten die herkömmlichen Therapien nicht oder nur unzureichend die Beschwerden lindern. Laut pU steht nur eine begrenzte Auswahl systemischer Therapieoptionen für diejenigen Patientinnen und Patienten zur Verfügung, bei denen topische Therapien keine befriedigende Wirkung zeigen oder die einer kontinuierlichen Langzeitanwendung von TCS bedürfen.

Ferner diskutiert der pU die Anwendung der bislang zugelassenen Arzneimittel, wobei diese seiner Aussage nach jeweils einer Reihe von Limitationen unterliegt.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU greift für seine Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu einem großen Teil auf die Anzahl aus einem früheren Dossier zu Dupilumab zurück, welches im Jahr 2017 vorgelegt wurde [9]. Darin wurde eine Anzahl von 51 622 bis 53 036 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ausgewiesen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt [7,9]. Der pU nimmt an, dass diese der Anzahl in der hier zu betrachtenden Teilpopulation in Fragestellung B entspricht. Für die Teilpopulation in Fragestellung A zieht

der pU die Anzahl aus dem Dossier zu Dupilumab [9] als Ausgangsbasis heran. Er berechnet die Anzahl in Fragestellung A basierend auf der Annahme, dass von der Gesamtzahl aus beiden Teilpopulationen 5 % auf Fragestellung A und 95 % auf Fragestellung B entfallen (siehe Abbildung 1). Im Folgenden werden die Berechnung des pU sowie die ihr zugrunde liegenden Annahmen genauer erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
a. basierend auf dem Dossier zu Dupilumab [9]

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Fragestellung B

Für die Teilpopulation in Fragestellung B stützt sich der pU bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf die Angaben des Dossiers zu Dupilumab [9]. Er begründet sein Vorgehen damit, dass der G-BA Dupilumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung B festgelegt hat. Laut pU sind demnach Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte systemische Therapie angezeigt ist, gleichzusetzen mit der Zielpopulation von Dupilumab.

Die Herleitung der Zielpopulation im Dossier zu Dupilumab [7,9] basiert auf einer GKV-Routinedatenanalyse der Arvato-Forschungsdatenbank mit Analysezeitraum der Jahre 2011 bis 2015. In der Analyse wurde zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis im Datensatz bestimmt. Anschließend fand eine Ermittlung der Personen statt, die in Quartal 3 oder 4 des Jahres 2015 die Verordnung eines indikationstypischen Arzneimittels (TCS, Pimecrolimus [topisch], Tacrolimus [topisch] sowie systemische Arzneimittel [systemische Glukokortikoide, Ciclosporin und Off-Label Produkte]) erhalten hatten. Auf Basis der Arzneimittelverordnungen folgte eine Zuordnung zu verschiedenen Therapieklassen. Für Patientinnen und Patienten, die gemäß der damaligen Einteilung entweder zum letzten Verordnungszustand (im 3. bzw. 4. Quartal 2015; Therapiekategorie III) oder davor (\geq / $<$ 180 Tage

vor dem letzten Ordnungsstand; Therapieklassen IV und V) bereits eine indikationstypische systemische Therapie erhalten hatten, wurde in der Analyse davon ausgegangen, dass auch im Weiteren eine systemische Therapie notwendig werden könnte. Auf Grundlage einer Hochrechnung der Patientinnen und Patienten in den genannten Therapieklassen auf die gesamte GKV-Population ergab sich im damaligen Dossier [7,9] die Zielpopulation von Dupilumab.

Der pU setzt im vorliegenden Verfahren die im Dossier zu Dupilumab [9] ausgewiesene Spanne von 51 622 bis 53 036 Patientinnen und Patienten für Fragestellung B an. Laut pU ist u. a. aufgrund der stabilen Prävalenz der atopischen Dermatitis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten in den letzten Jahren kein bedeutender Unterschied in der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zwischen den Jahren 2015 und 2019 zu erwarten.

Fragestellung A

Aus Sicht des pU umfasst die Teilpopulation in Fragestellung A Patientinnen und Patienten mit wenigen, saisonal auftretenden Schüben, die mit systemischen Kurzzeitmaßnahmen allein ausreichend behandelt werden können, und die außerhalb des Schubs längere Phasen mit nur geringer Krankheitsaktivität aufweisen. Er geht davon aus, dass nur ein geringer Teil von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer und schwerer Krankheitsausprägung für eine kurzfristige systemische Therapie angezeigt ist. Der pU beschreibt in Modul 3 A des Dossiers eine quantitative Online-Befragung von Adelphi Research aus dem Jahr 2017, in der seiner Aussage nach u. a. unterschiedliche Phänotypen der atopischen Dermatitis und deren prozentuale Verteilung unter Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Form der Erkrankung in Deutschland abgefragt wurden. Die Studie basiert laut pU auf einer Stichprobe von 41 erkrankten Personen. Die Diagnose und der Schweregrad der atopischen Dermatitis sei nicht über eine direkte ärztliche Validierung, sondern indirekt über die Auskunft der befragten Personen über den individuellen Verlauf ihrer Erkrankung erfolgt. Der Schweregrad sei über die Anstrengungen, die die Befragten zur Kontrolle ihrer Erkrankung unternehmen müssen, operationalisiert worden.

Der pU gibt an, dass 5 % der Befragten ihren Krankheitsverlauf in einem Graphen, der folgenden Krankheitsverlauf visualisiert hat, identifizieren konnten: vereinzelter schwerer Schub der atopischen Dermatitis im Laufe eines Jahres, der nach Einschätzung der Befragten mit keiner ergriffenen Maßnahme kontrolliert werden kann – außerhalb dieses Schubs werde die Erkrankung von den Befragten kaum wahrgenommen. Laut pU entspricht dies somit dem geschätzten Anteil von Fragestellung A an der gesamten Zielpopulation.

Zur Berechnung der Anzahl in Fragestellung A nimmt der pU – wie oben beschrieben – an, dass Fragestellung A 5 % und Fragestellung B 95 % der Gesamtpopulation ausmachen. Auf Grundlage der Annahme, dass die Anzahl in Fragestellung B einer Anzahl von 51 622 bis 53 036 Patientinnen und Patienten entspricht, ermittelt der pU eine Spanne von 2717 bis 2791 Patientinnen und Patienten für Fragestellung A ($51\,622 \div 0,95 \times 0,05 = 2717$ und $53\,036 \div 0,95 \times 0,05 = 2791$).

Gesamte GKV-Zielpopulation (Fragestellungen A + B)

Als Summe der Teilpopulationen in den Fragestellungen A und B berechnet der pU eine Spanne von 54 339 bis 55 827 Patientinnen und Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation.

Der pU erläutert, dass die Herleitung von Fragestellung B seiner Auffassung nach repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet von Baricitinib ist. Fragestellung A ist laut pU hingegen nicht relevant.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den beiden Fragestellungen sowie für die gesamte GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Die nachfolgende Bewertung erfolgt auf Basis der Angaben des pU in Modul 3 A und 3 B des Dossiers sowie öffentlich zugänglicher Quellen.

Zu Fragestellung B

Im vorliegenden Verfahren wird die Fragestellung B definiert als erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist. Im Verfahren zu Dupilumab wurde die Zielpopulation (ohne eine Aufteilung in Fragestellungen bzw. Teilpopulationen) definiert als erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt [6,9]. In der entsprechenden Dossierbewertung zu Dupilumab [7] wurde die ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel bewertet.

Im Dossier zu Dupilumab [9] basierte die Herleitung der damaligen Zielpopulation nicht auf einer Unterscheidung nach kontinuierlicher bzw. nicht kontinuierlicher systemischer Therapie. Dies fand somit auch keine Berücksichtigung in den Aufgreifkriterien der zugrunde liegenden GKV-Routinedatenanalyse. Hier wurden alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die in ihrer Therapiehistorie bereits eine indikationstypische systemische Therapie erhalten haben, auch diejenigen, die mehr als 180 Tage keine systemische Therapie erhalten haben (z. B. Therapiekategorie IVa) [9]. Es ist davon auszugehen, dass nicht für alle diese Patientinnen und Patienten damit auch eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist. Insbesondere betrifft dies die Patientinnen und Patienten, die in der Routinedatenanalyse der Therapiekategorie IVa zugeordnet wurden. Gemäß ihrem Therapieverlauf lag eine Verordnung von TCS, Pimecrolimus (topisch) oder Tacrolimus (topisch) im letzten Verordnungszustand (Quartal 3 bzw. 4 des Jahres 2015) vor. Davor wurden ihnen bereits systemische Glukokortikoide verordnet – allerdings vor ≥ 180 Tagen vor dem letzten Verordnungszustand [9].

Es ist darauf hinzuweisen, dass seit dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab und der bis zum Jahr 2018 gültigen S2k-Leitlinie [10] mittlerweile eine Aktualisierung des Abschnitts über die Systemtherapie der atopischen Dermatitis aus dem Jahr 2020 [11] vorliegt. Diese Aktualisierung enthält z. B. eine Checkliste für die Indikationsstellung zur antientzündlichen Systemtherapie der atopischen Dermatitis bei

Erwachsenen [11], wobei unklar ist, ob sich dadurch – insbesondere auch durch die Markteinführung von Dupilumab – eine Veränderung der Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Fragestellungen gegenüber der damaligen Berechnung der Zielpopulation aus dem Dossier von Dupilumab [9] ergibt.

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung B vermutlich überschätzt, da davon auszugehen ist, dass zumindest ein Teil der Patientinnen und Patienten, die zu Fragestellung A zu zählen sind, in der Zielpopulation aus dem Dossier zu Dupilumab und somit in Fragestellung B des vorliegenden Verfahrens enthalten sind.

Zu Fragestellung A

Wie vom pU korrekt angegeben, ist die Patientenbefragung zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Fragestellung A mit Unsicherheit behaftet. Der pU nennt zwar die Datenquelle, macht jedoch keine Angaben zur Rekrutierung und den Charakteristika der Stichprobe (n = 41). Somit lässt sich die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Zielpopulation nicht abschließend bewerten. Zudem handelt es sich um eine sehr kleine Stichprobe.

Ferner trägt zur Unsicherheit bei, dass Diagnose und Schweregrad der atopischen Dermatitis sowie auch die Einschätzung des Krankheitsverlaufs ohne ärztliche, objektive Validierung, sondern ausschließlich anhand von Selbstauskünften der befragten Personen erfolgte. Der pU gibt zudem an, dass die Befragung Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis einschloss, unabhängig davon, ob sie für eine systemische Therapie infrage kommen. Insgesamt ist somit unklar, inwieweit die in der Befragung berücksichtigten Betroffenen der Zielpopulation von Baricitinib gemäß Anwendungsgebiet [4] entsprechen.

Der pU gibt an, dass der Schweregrad der Krankheitsverläufe über die Anstrengungen operationalisiert wurde, die die Befragten zur Kontrolle ihrer Erkrankung unternehmen müssen. Wie von ihm selbst diskutiert, liegen keine Angaben zur Definition der ergriffenen Anstrengungen vor, sodass nicht eindeutig nachvollzogen werden kann, ob und welche Behandlungen die Befragten angewandt haben.

Aufgrund der genannten Unsicherheiten ist von einer begrenzten Aussagefähigkeit der vom pU angeführten Patientenbefragung auszugehen. Entsprechend der Bewertung zur Anzahl an Patientinnen und Patienten in Fragestellung B ist für Fragestellung A die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vermutlich unterschätzt.

Zur gesamten GKV-Zielpopulation (Fragestellungen A + B)

Der pU addiert die zu Fragestellung A ermittelten Patientenzahlen mit den Angaben zu Fragestellung B und gibt die Summe beider Teilpopulationen als gesamte GKV-Zielpopulation in Modul 3 A des Dossiers an.

In Abgleich mit der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Dupilumab ist die im vorliegenden Verfahren ausgewiesene Anzahl an Patientinnen und Patienten für die gesamte GKV-Zielpopulation geringfügig überschätzt, da Patientinnen und Patienten für Fragestellung A bereits in Fragestellung B enthalten sind.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis in den nächsten 5 Jahren konstant bleiben. Ausgehend von einer konstanten Inzidenz- und Prävalenzrate ergibt sich in seiner Schätzung bis zum Jahr 2024 jeweils nur ein leichter Anstieg aufgrund der prognostizierten Entwicklung der Bevölkerungszahl [12].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich Patientengruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist (Fragestellung A), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien:

- TCS der Klassen 2 bis 4,
- Tacrolimus (topisch),
- Ultraviolett (UV)-Therapie (Ultraviolett A-Licht [UVA] / Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm) [NB-UVB] / Balneofototherapie),
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) und
- Ciclosporin.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist (Fragestellung B), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder topischen Calcineurininhibitoren [TCI]).

Zusätzlich wurde die bei Fragestellung A genannte UV-Therapie UVA1 vom G-BA ausgeschlossen.

Bei den TCS für Fragestellung A macht der pU Angaben zu jeweils einem Wirkstoff der Klassen 2 (Hydrocortisonbutyrat 0,1 %), 3 (Methylprednisolonaceponat 0,1 %) und 4 (Clobetasolpropionat 0,05 %). Auch für die systemischen Glukokortikoide macht er Angaben exemplarisch zu den Wirkstoffen Prednison und Prednisolon. Für die Auswahl der jeweiligen Wirkstoffe verweist er auf die Beschlüsse des G-BA in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Dupilumab aus den Jahren 2018 und 2020 [13,14].

Hinsichtlich der UV-Therapie macht der pU Angaben zu den Kosten der NB-UVB und der Balneofototherapie.

Für Fragestellung B stellt der pU die Kosten für Dupilumab als Monotherapie dar. Er vernachlässigt die Darstellung der für die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls aufgeführten Kombinationstherapien mit TCS und / oder TCI.

Für Fragestellung B liefert der pU für Baricitinib und Dupilumab jeweils Jahrestherapiekosten sowohl für das 1. Jahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und kommentiert, da für Fragestellung B eine kontinuierliche Therapie angezeigt ist.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zum Behandlungsmodus der Arzneimittel entsprechen den Fachinformationen [4,6,15-21].

Für Baricitinib geht der pU in Fragestellung A von einer patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauer aus. Da hier eine kontinuierliche Therapie nicht angezeigt ist, ist dies nachvollziehbar.

Auf Basis der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab aus dem Jahr 2018 [22] gibt der pU die Behandlungsdauer für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Fragestellung A sowie Behandlungsdauer und -modus für die Therapie mit NB-UVB als patientenindividuell unterschiedlich an. Analog der Angaben der NB-UVB weist der pU Behandlungsdauer und -modus für die Balneofototherapie ebenfalls als patientenindividuell unterschiedlich aus. Dies ist nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung bei allen Verfahren zur Balneofototherapie eine Behandlungshäufigkeit von 3 bis 5 Anwendungen pro Woche anzustreben ist, wobei die Behandlung auf höchstens 35 Einzelanwendungen beschränkt (Behandlungszyklus) ist [23]. Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens 6 Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen [23].

Da in Fragestellung B eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist und in den Fachinformationen für Baricitinib und Dupilumab [4,6] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung für Fragestellung B rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Für seine weitere Berechnung legt der pU somit 365 Behandlungstage pro Jahr für Baricitinib sowie 26,1 Behandlungstage pro Jahr für Dupilumab zugrunde.

3.2.2 Verbrauch

In Fragestellung A geht der pU für Baricitinib und die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einem patientenindividuell unterschiedlichen Jahresverbrauch aus. Dies ist in Verbindung mit den Angaben zur Behandlungsdauer sowie auf Basis der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab aus dem Jahr 2018 [22] nachvollziehbar.

In Fragestellung B sind die Angaben des pU zum Verbrauch nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [4,6].

Für Baricitinib veranschlagt der pU in beiden Fragestellungen einen Verbrauch pro Behandlungstag von 4 mg gemäß Fachinformation [4]. Der Fachinformation ist zudem zu entnehmen, dass für Patientinnen und Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und für die eine Dosisreduktion infrage kommt, eine Dosis von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden sollte [4]. Da die Kosten pro Packung nach Abzug von Rabatten für die Wirkstärken 4 mg und 2 mg jeweils in den vergleichbaren Packungsgrößen identisch sind, hat dies keinen Einfluss auf die Kostenberechnung.

Der Verbrauch von Ciclosporin richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnung des täglichen Verbrauchs legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [24] zugrunde. Laut Fachinformation liegt der empfohlene Bereich der täglichen Dosis zwischen 2,5 bis 5 mg/kg in 2 getrennten Dosen [15]. Der pU geht unter Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken somit pro Tag von 2 Dosen mit jeweils 95 bis 195 mg aus. Dies ist nachvollziehbar.

Für die UV-Therapien geht der pU von je 1 Bestrahlung pro Behandlungstag aus. Dies ist ebenfalls nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Baricitinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2020 wieder. Maßgeblich ist dabei Folgendes zu beachten:

- Für Prednison 10 mg, Prednisolon 2 mg und Ciclosporin 10 mg ist abweichend von den Angaben des pU kein Herstellerrabatt für den Festbetrag zu veranschlagen, da jeweils ein Solitärstatus besteht. Es ergeben sich höhere Kosten pro Packung (nach Abzug von Rabatten) als vom pU angegeben.

Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [25]).

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU – mit Ausnahme von Ciclosporin der Wirkstärken 50 mg und 100 mg – Kosten für die jeweils größtmögliche Packungsgröße je Wirkstoff ausweist. Für Fragestellung B ist dies nachvollziehbar. Für Fragestellung A, in der eine kontinuierliche Therapie nicht angezeigt ist, soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden.

Für die Kosten je Sitzung der NB-UVB und Balneofototherapie gibt der pU die Abrechnungsziffer 30430 bzw. 10350 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) an. Seine Angaben entsprechen dem Stand des EBM zum 3. Quartal 2020 [26].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.

In Fragestellung A gibt der pU für Baricitinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß der Fachinformation [4] an, die 1-malig vor Behandlungsbeginn anfallen. Laut pU könnte unter der Annahme einer nicht kontinuierlichen Therapie die Anwendung von Baricitinib innerhalb eines Jahres mehrmals neu begonnen und abgebrochen werden, sodass er eine patientenindividuelle Anzahl an zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen annimmt. Der pU gibt die sich daraus ergebenden Kosten als patientenindividuell unterschiedlich an.

Für Baricitinib vernachlässigt er die Überprüfung der Lipidparameter etwa 12 Wochen nach Therapiebeginn [4]. Ferner verweist die Fachinformation auf weitere Laborkontrollen (z. B. Kontrolle der Lebertransaminasen) vor Behandlungsbeginn [4].

In Fragestellung B veranschlagt der pU für Baricitinib keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, da diese aufgrund des 1-maligen Anfallens gemäß Fachinformation [4] in der kontinuierlichen Therapie nicht relevant sind.

Der pU gibt mit Verweis auf die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab aus dem Jahr 2018 [22] an, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien beider Fragestellungen anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten für Baricitinib in Fragestellung A Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten für Baricitinib in Fragestellung B und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien beider Fragestellungen beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

In Fragestellung A gibt der pU für Baricitinib und die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar. Die Angaben des pU basieren auf einem patientenindividuellen Verbrauch. Bei den Kosten pro Packung ist teilweise der Herstellerrabatt für den Festbetrag aufgrund eines Solitärstatus nicht zu veranschlagen (siehe Abschnitt 3.2.3).

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.

In Fragestellung B sind die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Baricitinib in Höhe von 13 945,31 €pro Patientin bzw. Patient sowie von Dupilumab plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass aufgrund der aktuellen medizinischen Weiterentwicklung im Bereich der atopischen Dermatitis und der zu erwartenden weiteren Markteintritte systemischer Arzneimittel, Versorgungsanteile für Baricitinib nicht realistisch zu schätzen sind. Er geht davon aus, dass die Anzahl der im realen Versorgungsalltag behandelten Patientinnen und Patienten kleiner ist als die Größe von Fragestellung B.

Für Fragestellung A geht der pU davon aus, dass Baricitinib keine Versorgungsanteile darin aufweisen wird, da seiner Aussage nach eine nicht dauerhafte / nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib nicht von der Zulassung abgedeckt ist.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Baricitinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Baricitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt		
A	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4 ▪ Tacrolimus (topisch) ▪ UV-Therapie (UVA / NB-UVB / Balneofototherapie) ▪ systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) ▪ Ciclosporin 	Zusatznutzen nicht belegt
B	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UVA: Ultraviolett A-Licht			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Baricitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	54 339–55 827	<p>In Abgleich mit der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Dupilumab ist die im vorliegenden Verfahren ausgewiesene Anzahl an Patientinnen und Patienten für die gesamte GKV-Zielpopulation geringfügig überschätzt, da davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten, die zu Fragestellung A zu zählen sind, bereits in Fragestellung B enthalten sind.</p> <p>Dies führt dazu, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung A vermutlich unterschätzt, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung B vermutlich überschätzt ist.</p> <p>Ferner wird auf Unsicherheiten hingewiesen, die für das Vorgehen des pU in beiden Fragestellungen benannt sind.</p>
	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist (Fragestellung A)	2717–2791	
	Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist (Fragestellung B)	51 622–53 036	
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittel- kosten in €, ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres- therapiekosten in €	Kommentar
Fragestellung A						
Baricitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	0	patienten-individuell unterschiedlich	Die Angaben basieren auf einem patienten-individuellen Verbrauch. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien:						
TCS der Klassen 2–4	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist	patienten-individuell unterschiedlich ^c	0	0	patienten-individuell unterschiedlich	Die Angaben basieren auf einem patienten-individuellen Verbrauch. Bei den Kosten pro Packung ist darauf hinzuweisen, dass teilweise der Herstellerrabatt für den Festbetrag aufgrund eines Solitärstatus nicht zu veranschlagen ist.
Hydrocortisonbutyrat ^c						
Methylprednisolonaceponat ^c						
Clobetasolpropionat ^c						
Tacrolimus (topisch)						
UV-Therapie (UVA ^d / NB-UVB / Balneofototherapie)						
systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)	Prednison ^c	0	0	patienten-individuell unterschiedlich	Die Angaben basieren auf einem patienten-individuellen Verbrauch. Bei den Kosten pro Packung ist darauf hinzuweisen, dass teilweise der Herstellerrabatt für den Festbetrag aufgrund eines Solitärstatus nicht zu veranschlagen ist.	
	Prednisolon ^c					
Ciclosporin						

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Fragestellung B						
Baricitinib ^f	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist	13 945,31	0	0	13 945,31	Die Angaben sind plausibel.
Dupilumab ^f		18 548,97	0	0	18 548,97	
<p>a. Angaben des pU b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 % c. exemplarische Auswahl des pU d. UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da vom G-BA ausgeschlossen e. UV-Therapie: Therapiekosten auf Basis des EBM f. Dargestellt sind ausschließlich die Angaben ab dem 2. Behandlungsjahr.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCS: topische Glukokortikoide; UV: Ultraviolett; UVA: Ultraviolett A-Licht</p>						

4.5 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 EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) dargelegt.

Die Therapie sollte durch einen Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die Baricitinib angezeigt ist, Erfahrung hat.

Für die atopische Dermatitis beträgt die empfohlene Baricitinib-Dosis 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich ist beispielsweise für Patienten ab 75 Jahren angebracht und kann auch für Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte angebracht sein. Für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion infrage kommen, sollte eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden. Für Patienten, bei denen nach 8 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Baricitinib kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCNI) können angewendet werden, speziell im Bereich der empfindlichen Areale Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und Genitalbereich. Die Kombination mit Ciclosporin oder anderen potenten Immunsuppressiva wird nicht empfohlen.

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

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

Laborkontrollen sind für Lipidparameter, absolute Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl, Hämoglobin und Lebertransaminasen empfohlen. 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.

Baricitinib sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) wie höheres Alter, Adipositas, TVT/LE in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die z. B. im Rahmen einer Operation immobilisiert werden, mit Vorsicht angewendet werden. Im Falle des Auftretens klinischer Merkmale von TVT/LE sollte die Behandlung mit Baricitinib abgesetzt werden.

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Eli Lilly. A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable (BREEZE-AD4) [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428100>.
4. Lilly. Olumiant 2 mg/4 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 17.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Sanofi. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab in Participants With Severe Atopic Dermatitis (AD) That Are Not Controlled With Oral Cyclosporine A (CSA) or for Those Who Cannot Take Oral CSA Because it is Not Medically Advisable [online]. 2020 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02755649>.
6. Sanofi Genzyme. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2020 [Zugriff: 19.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 26.03.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-63_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-75_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
9. Sanofi-Aventis Deutschland. Dupilumab (Dupixent): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 21.12.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/333/#tab/dossier>.
10. Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al. Leitlinie Neurodermitis. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2016; 14(1): e1-75. <https://dx.doi.org/10.1111/ddg.12884>.

11. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0] [online]. 2020 [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf.
12. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [online]. 2019 [Zugriff: 17.07.2020]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!a=18,100&g>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab [online]. 2018 [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). 2020.
15. Novartis Pharma. Fachinformation - Sandimmun Optoral Weichkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 09.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. acis Arzneimittel. Fachinformation - Clobetasol acis Creme [online]. 2020 [Zugriff: 09.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. L. E. O. Pharma. Fachinformation - Alfason [online]. 2018 [Zugriff: 09.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. L. E. O. Pharma. Fachinformation - Advantan 0,1% Creme [online]. 2019 [Zugriff: 09.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
19. Merck Serono. Decortin H Tabletten [online]. 2020 [Zugriff: 09.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. acis Arzneimittel. Fachinformation - Prednison acis [online]. 2017 [Zugriff: 09.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. Dermapharm. Fachinformation - Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe [online]. 2019 [Zugriff: 09.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab [online]. 2018 [Zugriff: 15.08.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [online]. 2020 [Zugriff: 10.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2211/MVV-RL_2020-06-18_iK-2020-07-22.pdf.

24. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

25. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

26. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab [online]. 2020 [Zugriff: 17.07.2020]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2020.pdf.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 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“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. 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
Schmidt, Enno	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war 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.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) 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?