

Delgocitinib (mittelschweres bis schweres chronisches Handekzem)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-107

Version: 1.0

Stand: 10.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1917

DOI: 10.60584/A24-107

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Delgocitinib (mittelschweres bis schweres chronisches Handekzem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.10.2024

Interne Projektnummer

A24-107

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-107>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Delgocitinib (mittelschweres bis schweres chronisches Handekzem); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-107>.

Schlagwörter

Delgocitinib, Ekzem, Handdermatosen, Nutzenbewertung, NCT05259722

Keywords

Delgocitinib, Eczema, Hand Dermatoses, Benefit Assessment, NCT05259722

Medizinisch-fachliche Beratung

- Robert Strohal, Lkh Feldkirch, Akademisches Lehr- und Schwerpunktspital, Österreich

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Anna-Katharina Barnert
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Sonja Schiller

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Delgocitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem bei Erwachsenen, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Delgocitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2024 übermittelt.

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

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

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

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 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
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Strohal, Robert	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.21
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.22
I 6 Literatur	I.23
I Anhang A Suchstrategien.....	I.25
I Anhang B Patientencharakteristika der Studie DELTA FORCE.....	I.26
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.27

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Delgocitinib	I.6
Tabelle 3: Delgocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Delgocitinib	I.11
Tabelle 5: Delgocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.22
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin	I.26

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
DLQI	Dermatology Life Quality Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HECSI	Hand Eczema Severity Index
IGA-CHE	Investigator's global Assessment for chronic Hand Eczema
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
LOCF	Last Observation carried forward
NRI	Non-Responder-Imputation
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Kortikosteroide
WOCF	Worst Observation carried forward

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Delgocitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Delgocitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide (TCS) nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Delgocitinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem ^b , bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime ^c aus topischer und systemischer Therapie ^{d, e, f} in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität ^g und unter Berücksichtigung der Vortherapie ^h .
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Das chronische Handekzem lässt sich in mehrere ätiologische (irritatives Kontaktekzem, allergisches Kontaktekzem, atopisches Handekzem, Proteinkontaktdermatitis) und klinische (hyperkeratotisches Handekzem, akutes rezidivierendes vesikuläres Handekzem, nummuläres Handekzem, Pulpitis) Subentitäten unterteilen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. Explizit zur Behandlung des chronischen Handekzems ist ausschließlich der Wirkstoff Alitretinoin zugelassen: „Angezeigt bei Erwachsenen mit schwerem chronischen Handekzem, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht.“</p> <p>e. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie können zur Behandlung aller Subentitäten des chronischen Handekzems neben Alitretinoin topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV, Phototherapie und systemische Glukokortikoide in Frage kommen.</p> <p>f. Systemische Glukokortikoide sollen nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie angewendet werden.</p> <p>g. Die Subentität „atopisches Handekzem“ ist der Indikation atopische Dermatitis zuzuordnen, sodass zusätzlich zu den genannten Therapieoptionen die topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) und Dupilumab für die Behandlung des atopischen Ekzems in Frage kommen.</p> <p>h. Gemäß G-BA sollte dokumentiert werden, auf welche Arzneimittel nicht angesprochen wurde und wie viele verschiedene Arzneimitteltherapien vor der Behandlung mit Delgocitinib verwendet wurden. Weiterhin sollte die Basistherapie dokumentiert werden. Eine Definition des Nichtansprechens ist im Dossier darzulegen und zu begründen. Das Vorliegen einer Unverträglichkeit ist zu dokumentieren.</p>	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Alitretinoin bzw. für den Subtyp atopisches chronisches Handekzem Alitretinoin, Abrocitinib, Dupilumab oder Upadacitinib jeweils zusätzlich zu einer topischen Basistherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umfasst neben einer systemischen Therapie mit Alitretinoin auch weitere Therapieoptionen wie topische oder systemische Glukokortikoide, Phototherapien oder, bei Patientinnen und Patienten mit einem atopischen chronischen Handekzem, eine Behandlung mit topischen Calcineurininhibitoren und Dupilumab. Die Therapieempfehlungen in der S2k-Leitlinie Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems sehen ein stufenartiges / eskalierendes Therapieschema vor. Hierbei schließen die höheren Stufen alle Therapieoptionen der vorangegangenen Stufen mit ein. In der höchsten Stufe, in der sich die Patientinnen und

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden, können sowohl topische, physikalische als auch systemische Therapien zur Anwendung kommen. So können nach den Empfehlungen der Leitlinie systemische Glukokortikoide im Einzelfall bei akuten Schüben Teil der Behandlung sein. Auch Kombinationen wie TCS und Alitretinoin sind möglich.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2).

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT DELTA FORCE und zieht diese für die Bewertung des Zusatznutzens von Delgocitinib heran.

Studie DELTA FORCE für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Bei der Studie DELTA FORCE handelt es sich um eine abgeschlossene, teilverblindete, multizentrische RCT zum Vergleich von Delgocitinib mit Alitretinoin. Die Wirksamkeitsendpunkte (Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema [IGA-CHE] und Hand Eczema Severity Index [HECSI]) wurden von einer verblindeten Prüferin oder einem verblindeten Prüfmediziner bewertet, alle anderen Endpunkte von nicht verblindeten Prüferinnen und Prüfmedizinern. Die Patientinnen und Patienten waren bezüglich der zugeteilten Behandlung nicht verblindet. Die Behandlungsphase betrug bis zu 24 Wochen.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem chronischen Handekzem, bei denen innerhalb der letzten 12 Monate ein unzureichendes Ansprechen auf eine Behandlung mit TCS dokumentiert war oder bei denen TCS medizinisch nicht indiziert waren (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen).

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm wurden weitgehend gemäß Fachinformation behandelt. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Delgocitinib fortgeführt werden bis die Haut erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei ist. Tritt nach 12-wöchiger kontinuierlicher Behandlung keine Besserung ein, soll die Behandlung abgebrochen werden. In der Studie DELTA FORCE wurde Delgocitinib jedoch unabhängig vom Ansprechen bis Woche 16 verabreicht. Zu Woche 16 konnte die Therapie bei Patientinnen und Patienten mit klinischem Ansprechen (IGA-CHE-Wert von 0 oder 1) oder ohne klinisches Ansprechen (IGA-CHE 4) abgesetzt werden. Auf Basis der Daten zum IGA-CHE zeigt sich, dass zu Woche 12 im Interventionsarm nur ein sehr geringer Anteil der Patientinnen und Patienten (2,6 %) kein Ansprechen, im Sinne eines IGA-CHE-Werts von 4, aufwies und somit gemäß

Fachinformation die Behandlung hätte abbrechen müssen. 29 % der Patientinnen und Patienten hätten die Therapie jedoch möglicherweise schon vor Woche 16 absetzen können da sie zu Woche 12 bereits erscheinungsfrei nach einem IGA-CHE-Wert von 0 (9,4 %) oder fast erscheinungsfrei nach einem IGA-CHE-Wert von 1 (19,6 %) waren. Es bleibt unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten die fast erscheinungsfrei waren, eine Weiterbehandlung bis zur potenziellen Erscheinungsfreiheit angezeigt war. Demnach ist ein nicht genau abzuschätzender Anteil der Patientinnen und Patienten – obwohl sie erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei waren – mit einem unveränderten Behandlungsschema bis Woche 16 weiterbehandelt worden. Die Behandlung im Kontrollarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Alitretinoin.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DELTA FORCE nicht umgesetzt

In der Studie DELTA FORCE stand der Prüfmittel / dem Prüfmittel im Kontrollarm ausschließlich Alitretinoin als Monotherapie zur Verfügung. TCS oder systemische Kortikosteroide zur kurzfristigen Schubtherapie durften außerhalb einer Rescue-Therapie nicht verwendet werden. Zudem war der Einsatz einer Phototherapie verboten. Für Patientinnen und Patienten mit einem atopischen chronischen Handekzem standen ebenfalls keine, spezifisch für das atopische Ekzem zugelassenen Wirkstoffe, zur Verfügung. Auf Basis der vorliegenden Daten ist nicht sichergestellt, dass für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Alitretinoin als Monotherapie die am besten geeignete Therapieoption darstellt bzw. bereits alle alternativen Therapieoptionen zu Alitretinoin (als Monotherapie) ausgeschöpft oder nicht geeignet sind.

Zusätzliche Aspekte: Vorgelegte Analysen für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Der primäre und präspezifizierte Estimand der Studie DELTA FORCE ist die Composite Strategy. Ergebnisse zu diesem Estimand werden in Modul 4A vom pU dargestellt. Fehlende Werte, der Erhalt einer Rescue-Therapie und das dauerhafte Absetzen der Studienmedikation werden bei der Composite Strategy als Therapieversagen gewertet.

Neben der Composite Strategy war auch der Estimand Treatment Policy Strategy präspezifiziert. Patientinnen und Patienten sollten laut Studienprotokoll auch dann die Woche 24-Visite absolvieren, wenn sie die Therapie abbrechen oder eine Rescue-Therapie erhielten. In der Treatment Policy Strategy wurden alle beobachteten Werte auch nach Initiierung einer Rescue-Therapie oder dem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation in der Analyse berücksichtigt. Fehlende Werte wurden hierbei mittels multipler Imputation (MI) ersetzt. Dieses Verfahren ist in der vorliegenden Datensituation zu bevorzugen. Ergebnisse stellt der pU in Modul 4A jedoch nicht dar. Im Studienbericht liegen zu Woche 24 nur 3 Auswertungen mittels Treatment Policy Ersetzungsstrategie vor (zu 2 Operationalisierungen zum HECSI und zu 1 Operationalisierung zum Dermatology Life Quality Index [DLQI]). Die Ergebnisse der Analysen mittels Treatment Policy Strategy unterscheiden sich dabei zum Teil

deutlich von den Ergebnissen der Analysen mittels Composite Strategy. Diese zwischen den Ersetzungsstrategien unterschiedlichen Ergebnisse können zusätzlich ein Hinweis darauf sein, dass im Kontrollarm viele Patientinnen und Patienten erst im Rahmen einer Folgetherapie eine patientenindividuell geeignetere Therapieoption erhielten und eine Monotherapie mit Alitretinoin nicht die patientenindividuell geeignetste Therapieoption darstellte. Insgesamt fehlen jedoch zu Woche 24 vollständige Analysen mittels Treatment Policy Strategy und gegebenenfalls weitere Sensitivitätsanalysen zu patientenrelevanten Erhebungen, um die Robustheit der Treatment Policy Strategy abschätzen zu können.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Delgocitinib 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 Delgocitinib.

Tabelle 3: Delgocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem ^b , bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime ^c aus topischer und systemischer Therapie ^{d, e, f} in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität ^g und unter Berücksichtigung der Vortherapie ^h	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Das chronische Handekzem lässt sich in mehrere ätiologische (irritatives Kontaktekzem, allergisches Kontaktekzem, atopisches Handekzem, Proteinkontaktdermatitis) und klinische (hyperkeratotisches Handekzem, akutes rezidivierendes vesikuläres Handekzem, nummuläres Handekzem, Pulpitis) Subentitäten unterteilen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. Explizit zur Behandlung des chronischen Handekzems ist ausschließlich der Wirkstoff Alitretinoin zugelassen: „Angezeigt bei Erwachsenen mit schwerem chronischen Handekzem, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht.“</p> <p>e. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie können zur Behandlung aller Subentitäten des chronischen Handekzems neben Alitretinoin topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV, Phototherapie und systemische Glukokortikoide in Frage kommen.</p> <p>f. Systemische Glukokortikoide sollen nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie angewendet werden.</p> <p>g. Die Subentität „atopisches Handekzem“ ist der Indikation atopische Dermatitis zuzuordnen, sodass zusätzlich zu den genannten Therapieoptionen die topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) und Dupilumab für die Behandlung des atopischen Ekzems in Frage kommen.</p> <p>h. Gemäß G-BA sollte dokumentiert werden, auf welche Arzneimittel nicht angesprochen wurde und wie viele verschiedene Arzneimitteltherapien vor der Behandlung mit Delgocitinib verwendet wurden. Weiterhin sollte die Basistherapie dokumentiert werden. Eine Definition des Nichtansprechens ist im Dossier darzulegen und zu begründen. Das Vorliegen einer Unverträglichkeit ist zu dokumentieren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Delgocitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide (TCS) nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Delgocitinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem ^b , bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime ^c aus topischer und systemischer Therapie ^{d, e, f} in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität ^g und unter Berücksichtigung der Vortherapie ^h
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Das chronische Handekzem lässt sich in mehrere ätiologische (irritatives Kontaktekzem, allergisches Kontaktekzem, atopisches Handekzem, Proteinkontaktdermatitis) und klinische (hyperkeratotisches Handekzem, akutes rezidivierendes vesikuläres Handekzem, nummuläres Handekzem, Pulpitis) Subentitäten unterteilen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. Explizit zur Behandlung des chronischen Handekzems ist ausschließlich der Wirkstoff Alitretinoin zugelassen: „Angezeigt bei Erwachsenen mit schwerem chronischen Handekzem, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht.“</p> <p>e. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie können zur Behandlung aller Subentitäten des chronischen Handekzems neben Alitretinoin topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV, Phototherapie und systemische Glukokortikoide in Frage kommen.</p> <p>f. Systemische Glukokortikoide sollen nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie angewendet werden.</p> <p>g. Die Subentität „atopisches Handekzem“ ist der Indikation atopische Dermatitis zuzuordnen, sodass zusätzlich zu den genannten Therapieoptionen die topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) und Dupilumab für die Behandlung des atopischen Ekzems in Frage kommen.</p> <p>h. Gemäß G-BA sollte dokumentiert werden, auf welche Arzneimittel nicht angesprochen wurde und wie viele verschiedene Arzneimitteltherapien vor der Behandlung mit Delgocitinib verwendet wurden. Weiterhin sollte die Basistherapie dokumentiert werden. Eine Definition des Nichtansprechens ist im Dossier darzulegen und zu begründen. Das Vorliegen einer Unverträglichkeit ist zu dokumentieren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Alitretinoin bzw. für den Subtyp atopisches chronisches Handekzem Alitretinoin, Abrocitinib, Dupilumab oder Upadacitinib jeweils zusätzlich zu einer topischen Basistherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU begründet die Abweichung von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Wesentlichen mit 3 Argumenten:

- Im vorliegenden Anwendungsgebiet würden in der deutschen S2k Leitlinie [2] ausschließlich Basistherapeutika (Hautpflegemittel) und Alitretinoin mit hoher Empfehlungsstärke („soll“) für das chronische Handekzem (alle Subtypen) empfohlen. Die übrigen Therapieoptionen (topische Calcineurininhibitoren [TCI], Phototherapie und systemische Glukokortikoide) würden nur mit geringerer Empfehlungsstärke unter starken Einschränkungen empfohlen, sodass diese nicht die tatsächliche Versorgungssituation widerspiegeln und somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet werden könnten.
- Da Delgocitinib nur bei Patienten eingesetzt wird, bei denen TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, käme eine Therapie mit einem topischen Kortikosteroid nicht in Frage, da bereits ein Nichtansprechen festgestellt wurde oder topische Kortikosteroide generell für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet sind.
- nach der ersten Bewertung zu Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis [3] hätte der G-BA für die Indikation atopische Dermatitis ausschließlich Dupilumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, wodurch die vorhergenannten Therapien (UV-Therapie, systemische Glukokortikoide etc.) als nicht mehr zweckmäßig zu betrachten seien. In späteren Verfahren wäre auch für die beiden Januskinase(JAK)-Inhibitoren Abrocitinib und Upadacitinib ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Dupilumab festgestellt worden. Von den Therapieoptionen der atopischen Dermatitis würden somit Abrocitinib, Dupilumab und Upadacitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subentität atopisches chronisches Handekzem herangezogen.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umfasst neben einer systemischen Therapie mit Alitretinoin auch weitere Therapieoptionen wie topische oder systemische Glukokortikoide, Phototherapien oder, bei Patientinnen und Patienten mit einem atopischen chronischen Handekzem, eine Behandlung mit TCI und Dupilumab. Die Therapieempfehlungen in der S2k-Leitlinie Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems [2] sehen ein stufenartiges / eskalierendes Therapieschema vor. Hierbei schließen die höheren Stufen alle Therapieoptionen der vorangegangenen Stufen ein. In der höchsten Stufe, in der sich die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden, können sowohl topische, physikalische als auch systemische Therapien zur Anwendung kommen. So können nach den Empfehlungen der Leitlinie systemische Glukokortikoide im Einzelfall bei akuten Schüben Teil der Behandlung sein. Auch Kombinationen wie TCS und Alitretinoin sind möglich.

Die vom pU beschriebene „soll“ Empfehlung für Alitretinoin in der S2k-Leitlinie bezieht sich dabei auf Patientinnen und Patienten, für die eine topische und / oder Phototherapie alleine

nicht ausreichend wirksam ist. Der pU beschreibt ebenfalls, dass die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich einer Phototherapie als nicht medikamentöse Behandlungsoption grundsätzlich nachvollziehbar sei. Für Patientinnen und Patienten mit einem atopischen chronischen Handekzem stehen darüber hinaus weitere Wirkstoffe zur Verfügung (z. B.: Dupilumab oder TCI). Das Argument des pU, dass nach der ersten Bewertung zu Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis ausschließlich Dupilumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde, ist nicht korrekt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in nachfolgenden Bewertungen zur atopischen Dermatitis für Patientinnen und Patienten angepasst, für die eine dauerhafte systemische Therapie in Betracht kommt. Hierbei war jedoch ausdrücklich die Kombination von Dupilumab mit TCS oder TCI erlaubt [3]. In den Tragenden Gründen zum Beschluss ist zudem erwähnt, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis eine dauerhafte und kontinuierliche Therapie bedürfen und mit einer patientenindividuellen Therapie aus TCS oder TCI sowie kurzfristiger Schubtherapie mit systemischen Glukokortikoiden ausreichend behandelt werden können [4].

Aus der Niederschrift zur Beratung vom 06.09.2023 geht hervor, dass der G-BA die JAK-Inhibitoren zur Behandlung der atopischen Dermatitis nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sieht [5].

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4).

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Delgocitinib (Stand zum 20.09.2024)
- bibliografische Recherche zu Delgocitinib (letzte Suche am 20.09.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Delgocitinib (letzte Suche am 20.09.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Delgocitinib (letzte Suche am 27.09.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Delgocitinib (letzte Suche am 28.10.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT DELTA FORCE [6,7] und zieht diese für die Bewertung des Zusatznutzens von Delgocitinib heran. Für eine Evidenzübertragung von Patientinnen und Patienten mit schwerem chronischen Handekzem aus der Studie DELTA FORCE auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem chronischen Handekzem zieht der pU zusätzlich die placebokontrollierten RCTs DELTA 1 und DELTA 2 heran [8-11].

Die vom pU vorgelegten Daten der Studie DELTA FORCE sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Delgocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Da somit auch keine Evidenzübertragung möglich ist, wird im Folgenden nicht weiter auf die placebokontrollierten RCTs DELTA 1 und DELTA 2 eingegangen. Die Studie DELTA FORCE und die Gründe warum diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet ist, werden im Folgenden näher beschrieben.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie DELTA FORCE

Studie DELTA FORCE

Bei der Studie DELTA FORCE handelt es sich um eine abgeschlossene, teilverblindete, multizentrische RCT zum Vergleich von Delgocitinib mit Alitretinoin. Die Wirksamkeitsendpunkte (Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema [IGA-CHE] und Hand Eczema Severity Index [HECSI]) wurden von einer verblindeten Prüffärztin oder einem verblindeten Prüfarzt bewertet, alle anderen Endpunkte von nicht verblindeten Prüffärztinnen und Prüffärzten. Die Patientinnen und Patienten waren bezüglich der zugeteilten Behandlung nicht verblindet. Die Behandlungsphase betrug bis zu 24 Wochen.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem chronischen Handekzem, bei denen innerhalb der letzten 12 Monate ein unzureichendes Ansprechen auf eine Behandlung mit TCS dokumentiert war oder bei denen TCS medizinisch nicht indiziert waren (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen). Ein unzureichendes Ansprechen lag gemäß Studienprotokoll vor, wenn trotz täglicher Behandlung mit TCS (in der Europäischen Union potente bis hoch-potente TCS; in Kanada medium potente bis hoch / ultrahoch potente TCS) über mindestens 28 Tage oder die in der Fachinformation empfohlene Höchstdauer, je nachdem, welcher Wert kürzer ist, keine niedrige Krankheitsaktivität (vergleichbar einem IGA-CHE-Wert ≤ 2 , siehe folgenden Text) erreicht und aufrechterhalten werden konnte. Ein schweres chronisches Handekzem war definiert als ein Handekzem, das länger als 3 Monate anhält oder mindestens 2-mal in den letzten 12 Monaten aufgetreten ist. Zum Screening musste ein IGA-CHE-Wert von 4 vorliegen. Der IGA-CHE ist ein vom pU entwickeltes Instrument zur Bestimmung des Schweregrads des chronischen Handekzems durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt und reicht von 0 (erscheinungsfrei) bis 4 (schwer). Die Einschlusskriterien sind geeignet, Patientinnen und Patienten mit schwerem chronischen Handekzem abzubilden. Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem chronischem Handekzem, die ebenfalls in die vorliegende Fragestellung fallen, wurden in die Studie DELTA FORCE nicht eingeschlossen.

Insgesamt wurden in die Studie DELTA FORCE 513 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Delgocitinib (N = 254) oder Alitretinoin (N = 259) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Subtyp (hyperkeratotisch / nicht hyperkeratotisch) und Region (Nordamerika / Europa).

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm wurden weitgehend gemäß Fachinformation [12] behandelt. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Delgocitinib fortgeführt werden bis die Haut erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei ist. Tritt nach 12-wöchiger kontinuierlicher Behandlung keine Besserung ein, soll die Behandlung abgebrochen werden. In der Studie DELTA FORCE wurde Delgocitinib jedoch unabhängig vom Ansprechen bis Woche 16 verabreicht. Zu Woche 16 konnte die Therapie bei Patientinnen und Patienten mit klinischem Ansprechen (IGA-CHE-Wert von 0 oder 1) oder ohne klinisches Ansprechen (IGA-CHE 4) abgesetzt werden. Auf Basis der Daten zum IGA-CHE zeigt sich, dass zu Woche 12 im Interventionsarm nur ein sehr geringer Anteil der Patientinnen und Patienten (2,6 %) kein Ansprechen, im Sinne eines IGA-CHE-Werts von 4, aufwies und somit gemäß Fachinformation die Behandlung hätte abbrechen müssen. 29 % der Patientinnen und Patienten hätten die Therapie jedoch möglicherweise schon vor Woche 16 absetzen können da sie zu Woche 12 bereits erscheinungsfrei nach einem IGA-CHE-Wert von 0 (9,4 %) oder fast erscheinungsfrei nach einem IGA-CHE-Wert von 1 (19,6 %) waren. Es bleibt unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten, die fast erscheinungsfrei waren, eine Weiterbehandlung bis zur potenziellen Erscheinungsfreiheit angezeigt war. Demnach ist ein nicht genau

abzuschätzender Anteil der Patientinnen und Patienten – obwohl sie erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei waren – mit einem unveränderten Behandlungsschema bis Woche 16 weiterbehandelt worden.

Die Behandlung im Kontrollarm erfolgte hingegen gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Alitretinoin [13] und das Ansprechen / Nichtansprechen und ein ggf. mögliches Absetzen der Therapie wurde entsprechend den Angaben in der Fachinformation zu Woche 12 geprüft.

Nach Absetzen der Therapie aufgrund eines klinischen Ansprechens konnte die Behandlung in beiden Studienarmen wieder aufgenommen werden, wenn ein Wiederauftreten der Symptome (IGA-CHE ≥ 2) erfolgte.

In beiden Behandlungsarmen durften jegliche gegen das chronische Handekzem gerichteten Therapien (wie TCS, systemische Kortikosteroide, Phototherapie, TCI oder Dupilumab) 7 Tage bis 3 Monate vor Studieneinschluss und während der gesamten Studiendauer nicht angewendet werden. Zu Beginn und während der Studienbehandlung erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen somit eine Monotherapie mit Delgocitinib bzw. Alitretinoin (siehe auch weiter unten den Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Eine nicht medikamentöse Hintergrundtherapie wie Hautpflege, z. B. mit Emollienzien, sowie das Meiden bekannter Reizstoffe oder Allergene war sowohl vor Studieneintritt als auch während der gesamten Studiendauer erlaubt bzw. sollte beibehalten werden.

Primärer Endpunkt der Studie DELTA FORCE war die Änderung des HECSI von Baseline zu Woche 12. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DELTA FORCE nicht umgesetzt

Der G-BA hat für Delgocitinib ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität und unter Berücksichtigung der Vortherapie festgelegt. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie können zur Behandlung aller Subentitäten des chronischen Handekzems neben Alitretinoin topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV, Phototherapie und zur kurzfristigen Schubtherapie systemische Glukokortikoide in Frage kommen. Die Subentität atopisches Handekzem ist hierbei der Indikation atopische Dermatitis zuzuordnen, sodass zusätzlich zu den genannten Therapieoptionen die TCI (Tacrolimus, Pimecrolimus) und Dupilumab für die Behandlung des atopischen Ekzems in Frage kommen.

Gemäß der S2k-Leitlinie [2] sollen als Erstlinientherapie des mittelschweren bis schweren chronischen Handekzems TCS der Klasse III (potent) kurzfristig auch Klasse IV (hoch potent) angewendet werden. Bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem

chronischen Handekzem, das therapierefraktär auf TCS ist, sollte eine Phototherapie erfolgen. Wenn eine topische und / oder eine Phototherapie ebenfalls alleine nicht ausreichend wirksam sind, soll Alitretinoin eingesetzt werden. Laut S2k-Leitlinie kann die Wirksamkeit einer Behandlung mit Alitretinoin durch die zusätzliche Gabe von TCS gesteigert werden. Für das atopische Handekzem kommen entsprechend den Hinweisen des G-BA und der Leitlinie zur atopischen Dermatitis [14] weitere Wirkstoffe in Frage (siehe oben und Tabelle 4).

Eine patientenindividuelle Entscheidung, welche Therapie für die Patientin / den Patienten im Einzelfall bei Studieneintritt optimal gewesen wäre, war in der Studie DELTA FORCE nicht vorgesehen. Im Kontrollarm wurde unabhängig von der Subentität und der Vortherapie der Patientin / des Patienten ausschließlich Alitretinoin als Monotherapie gegeben. Der Einsatz weiterer Therapieoptionen wie TCS oder Phototherapien waren dabei explizit verboten. Auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie DELTA FORCE sowie auf Basis der Darlegung des pU im Dossier ist nicht sichergestellt, dass eine Monotherapie mit Alitretinoin für die Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapieoption war. Dies wird im Folgenden weiter erläutert.

Keine weiteren Therapieoptionen außer Alitretinoin als Monotherapie

In der Studie DELTA FORCE durften TCS bis 14 Tage vor Studieneinschluss und, wie bereits beschrieben, während der gesamten Studiendauer nicht verabreicht werden. In den 12 Monaten vor Studieneinschluss erhielten im Kontrollarm 54,4 % der Patientinnen und Patienten ein TCS der Klasse III (potent) und 42,5 % ein TCS der Klasse IV (hoch potent) (siehe auch I Anhang B). Es ist somit denkbar, dass ggf. für einige der Patientinnen und Patienten zunächst eine Steigerung der Potenz des TCS als Therapieoption möglich gewesen wäre. Eine Kombination von Alitretinoin und TCS wäre, gemäß Leitlinie, ebenfalls eine potenziell geeignete Therapieoption. Zudem bedeutet ein in der Vergangenheit unzureichendes Ansprechen auf TCS nicht, dass eine weitere Behandlung mit TCS (ggf. in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff) für diese Patientinnen und Patienten grundsätzlich nicht mehr infrage kommt. TCS hätten daher im Rahmen eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes zur Verfügung stehen müssen, wie es auch in den Hinweisen des G-BA beschrieben ist. Dafür spricht auch, dass TCS am häufigsten als Rescue-Therapie eingesetzt wurden (zu Rescue-Therapien siehe auch unten).

Eine Phototherapie war in der Studie DELTA FORCE innerhalb 28 Tage vor Studieneinschluss sowie während der gesamten Studiendauer ebenfalls verboten. In den 12 Monaten vor Studieneinschluss haben im Kontrollarm 13,5 % der Patientinnen und Patienten eine Phototherapie oder eine andere nicht näher definierte weitere Behandlung erhalten. Aus den Angaben im Studienbericht geht nicht genau hervor, welcher Anteil dieser Patientinnen und Patienten eine Phototherapie erhielten. In den Leitlinien findet sich eine, wenn auch im Vergleich zu den TCS abgeschwächte, Empfehlung für eine Phototherapie. Eine Phototherapie

sollte daher, wie in den Hinweisen des G-BA beschrieben, im Rahmen eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes als eigenständige Therapieoption zum Einsatz kommen können.

Behandlung von Patientinnen und Patienten mit atopischem Handekzem

Insgesamt 22 % der in den Kontrollarm der Studie DELTA FORCE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen ein atopisches Handekzem auf (siehe auch I Anhang B). Für diese kommen sowohl nach der vom G-BA festgelegten als auch nach der vom pU benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere Wirkstoffe in Frage. Der pU legt jedoch nicht dar, warum für diese Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Alitretinoin die patientenindividuell beste Therapieoption ist und nicht eine Therapie mit anderen, spezifisch für das atopische Ekzem zugelassenen Wirkstoffen (wie z. B. TCI oder Dupilumab).

Rescue-Therapie keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Falls medizinisch erforderlich, konnte nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers eine Rescue-Therapie zur Kontrolle nicht tolerierbarer Symptome des chronischen Handekzems eingeleitet werden (mit Ausnahme von Alitretinoin, standen hierfür alle Therapieoptionen zur Verfügung). In diesem Fall musste die Studienmedikation jedoch dauerhaft abgebrochen werden. Eine Rescue-Therapie erhielten im Interventionsarm 4,7 % und im Kontrollarm 8,1 % der Patientinnen und Patienten. Am häufigsten wurde als Rescue-Therapie ein TCS eingesetzt (4,3 % vs. 5,8 % der Patientinnen und Patienten).

Unter Berücksichtigung der Rescue-Therapie standen in der Studie zwar alle vom G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe zur Verfügung, jedoch stellt eine Rescue-Therapie keine adäquate Therapie im Sinne eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes dar.

Zusammenfassung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie DELTA FORCE stand der Prüferin / dem Prüfer im Kontrollarm ausschließlich Alitretinoin als Monotherapie zur Verfügung. TCS oder systemische Kortikosteroide zur kurzfristigen Schubtherapie durften außerhalb der Rescue-Therapie nicht verwendet werden. Zudem war der Einsatz einer Phototherapie verboten. Für Patientinnen und Patienten mit einem atopischen chronischen Handekzem standen ebenfalls keine, spezifisch für das atopische Ekzem zugelassenen Wirkstoffe, zur Verfügung. Auf Basis der vorliegenden Daten ist nicht sichergestellt, dass für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Alitretinoin als Monotherapie die am besten geeignete Therapieoption darstellt bzw. bereits alle alternativen Therapieoptionen zu Alitretinoin (als Monotherapie) ausgeschöpft oder nicht geeignet sind.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der vorgelegten Studie DELTA FORCE daher nicht umgesetzt und es liegen keine Daten vor, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet sind.

Zusätzliche Aspekte: Vorgelegte Analysen für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Unterschiedlicher Anteil an Therapie- und Studienabbruchern zwischen den Behandlungsarmen; Ersetzungsstrategien des pU nicht geeignet

Unabhängig von der nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DELTA FORCE weisen die vom pU vorgelegten Analysen für die Nutzenbewertung Mängel auf. Dies wird im Folgenden erläutert.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Studientherapie bis Woche 24 abgebrochen haben, unterscheidet sich deutlich zwischen den Behandlungsarmen. Im Interventionsarm brachen 13,4 % der Patientinnen und Patienten die Therapie mit Delgocitinib ab und im Kontrollarm 35,9 % die Therapie mit Alitretinoin. Ein besonders hoher Anteil entfällt dabei im Kontrollarm auf die Entscheidung der Patientin oder des Patienten (12,7 %) und fehlender Wirksamkeit (10,0 %) (siehe auch I Anhang B). Zu Woche 12 brachen bereits 4,7 % vs. 19,3 % der Patientinnen und Patienten die Therapie ab. Auch der Anteil an Studienabbruchern ist zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich. So absolvierten die Woche 24-Visite im Interventionsarm 88,6 % der Patientinnen und Patienten, im Kontrollarm hingegen nur noch 71,4 %. Aufgrund der Differenz von > 15 % fehlender Werte zu Woche 24 zwischen den Behandlungsarmen sind somit grundsätzlich geeignete Ersetzungsstrategien erforderlich, um die Daten berücksichtigen zu können.

Der primäre und präspezifizierte Estimand der Studie DELTA FORCE ist die Composite Strategy. Ergebnisse zu diesem Estimand werden in Modul 4A vom pU dargestellt. Fehlende Werte, der Erhalt einer Rescue-Therapie und das dauerhafte Absetzen der Studienmedikation werden bei der Composite Strategy als Therapieversagen gewertet (Non-Responder-Imputation [NRI] für binäre Messwerte bzw. Worst Observation Carried Forward [WOCF] für stetige Messwerte). Darüber hinaus legt der pU in Modul 4A post hoc definierte Sensitivitätsanalysen für die Composite Strategy vor, in denen eine NRI bzw. eine Imputation mittels WOCF ausschließlich beim Erhalt einer Rescue-Therapie sowie beim Therapieabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit und aufgrund von UE erfolgt. Fehlende Werte aufgrund anderer Ursachen wurden mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt.

Neben der Composite Strategy war auch der Estimand Treatment Policy Strategy präspezifiziert. Patientinnen und Patienten sollten laut Studienprotokoll auch dann die Woche 24-Visite absolvieren, wenn sie die Therapie abbrechen oder eine Rescue-Therapie erhielten. In der Treatment Policy Strategy wurden alle beobachteten Werte auch nach Initiierung einer Rescue-Therapie oder dem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation in der Analyse berücksichtigt. Fehlende Werte wurden hierbei mittels multipler Imputation (MI) ersetzt. Dieses Verfahren ist in der vorliegenden Datensituation zu bevorzugen. Ergebnisse stellt der pU in Modul 4A jedoch nicht dar. Im Studienbericht liegen zu Woche 24 nur 3 Auswertungen mittels Treatment Policy Ersetzungsstrategie vor (zu 2 Operationalisierungen zum HECSI und zu 1 Operationalisierung

zum Dermatology Life Quality Index [DLQI]). Die Ergebnisse der Analysen mittels Treatment Policy Strategy unterscheiden sich dabei zum Teil deutlich von den Ergebnissen der Analysen mittels Composite Strategy. Die Analysen mittels Composite Strategy zur Änderung des HECSI zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p < 0,001$). In der jeweiligen Analyse mittels Treatment Policy zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,217$ bzw. $p = 0,105$). Die Analysen zum DLQI zeigen für beide Ersetzungsstrategien einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Composite Strategy $p < 0,001$; Treatment Policy $p = 0,013$). Diese zwischen den Ersetzungsstrategien unterschiedlichen Ergebnisse können zusätzlich ein Hinweis darauf sein, dass im Kontrollarm viele Patientinnen und Patienten erst im Rahmen einer Folgetherapie eine patientenindividuell geeignetere Therapieoption erhielten und eine Monotherapie mit Alitretinoin nicht die patientenindividuell geeignetste Therapieoption darstellte (siehe auch Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Insgesamt fehlen jedoch zu Woche 24 vollständige Analysen mittels Treatment Policy Strategy und gegebenenfalls weitere Sensitivitätsanalysen zu patientenrelevanten Erhebungen, um die Robustheit der Treatment Policy Strategy abschätzen zu können. Für die Bewertung im vorliegenden Indikationsgebiet wäre zudem auch die zusätzliche Operationalisierung HECSI-100 für die vollständige Abheilung / Remission von Relevanz.

Angaben zu Folgetherapien fehlen

Wie oben erwähnt, brachen insbesondere im Kontrollarm viele Patientinnen und Patienten die Studientherapie frühzeitig im Studienverlauf ab. Für die Patientinnen und Patienten die die Therapie nicht aufgrund eines Abheilens des chronischen Handekzem abbrechen bzw. absetzten, ist somit eine Folgetherapie medizinisch indiziert. Um einen beobachteten Effekt in einem Wirksamkeitsendpunkt (z. B. Remission) sinnvoll interpretieren zu können, ist es notwendig beurteilen zu können, ob und welche Therapie die Patientinnen und Patienten erhalten haben und ob diese einer adäquaten leitliniengerechten Folgebehandlung entspricht. Angaben zu Folgetherapien liegen nicht vor. Aus den Angaben der verabreichten Rescue-Therapien lässt sich lediglich nur für einen kleinen Teil der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie ableiten. So erhielten 8,1 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm bis Woche 24 eine Rescue-Therapie. Die Therapie haben jedoch 35,9 % bis Woche 24 im Kontrollarm abgebrochen. Es ist somit davon auszugehen, dass mehr Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation erhalten haben.

Fehlende Angaben zur Beobachtungsdauer von Nebenwirkungen

Der pU macht in Modul 4A nur Angaben zur Beobachtungsdauer der Wirksamkeitsendpunkte. Diese lagen im Mittel im Interventionsarm bei 23,2 Wochen und im Kontrollarm bei 19,8 Wochen. Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen fehlt eine endpunktspezifische Angabe der Beobachtungsdauer.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Delgocitinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Delgocitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Delgocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem ^b , bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime ^c aus topischer und systemischer Therapie ^{d, e, f} in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität ^g und unter Berücksichtigung der Vortherapie ^h	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Das chronische Handekzem lässt sich in mehrere ätiologische (irritatives Kontaktekzem, allergisches Kontaktekzem, atopisches Handekzem, Proteinkontaktdermatitis) und klinische (hyperkeratotisches Handekzem, akutes rezidivierendes vesikuläres Handekzem, nummuläres Handekzem, Pulpitis) Subentitäten unterteilen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. Explizit zur Behandlung des chronischen Handekzems ist ausschließlich der Wirkstoff Alitretinoin zugelassen: „Angezeigt bei Erwachsenen mit schwerem chronischen Handekzem, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht.“</p> <p>e. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie können zur Behandlung aller Subentitäten des chronischen Handekzems neben Alitretinoin topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV, Phototherapie und systemische Glukokortikoide in Frage kommen.</p> <p>f. Systemische Glukokortikoide sollen nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie angewendet werden.</p> <p>g. Die Subentität „atopisches Handekzem“ ist der Indikation atopische Dermatitis zuzuordnen, sodass zusätzlich zu den genannten Therapieoptionen die topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) und Dupilumab für die Behandlung des atopischen Ekzems in Frage kommen.</p> <p>h. Gemäß G-BA sollte dokumentiert werden, auf welche Arzneimittel nicht angesprochen wurde und wie viele verschiedene Arzneimitteltherapien vor der Behandlung mit Delgocitinib verwendet wurden. Weiterhin sollte die Basistherapie dokumentiert werden. Eine Definition des Nichtansprechens ist im Dossier darzulegen und zu begründen. Das Vorliegen einer Unverträglichkeit ist zu dokumentieren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems [online]. 2023 [Zugriff: 23.12.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-053l_S2k_Diagnostik-Prävention-Therapie-Handekzem_2023-05.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis) [online]. 2021 [Zugriff: 11.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/608/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis) [online]. 2021 [Zugriff: 09.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7504/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-176 [unveröffentlicht]. 2023.
6. LEO Pharma. A 24 week, randomised, assessor blinded, active-controlled, parallel group, phase 3, 2 arm trial to compare the efficacy and safety of delgocitinib cream 20 mg/g twice-daily with alitretinoin capsules once-daily in adult participants with severe chronic hand eczema [online]. [Zugriff: 31.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003543-16.
7. LEO Pharma. A 24 Week Trial to Compare the Efficacy and Safety of Delgocitinib Cream 20 mg/g Twice-daily With Alitretinoin Capsules Once-daily in Adult Participants With Severe Chronic Hand Eczema [online]. 2024 [Zugriff: 31.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259722>.
8. LEO Pharma. A phase 3 clinical trial to confirm efficacy and evaluate safety of twice-daily delgocitinib cream 20 mg/g compared with cream vehicle for a 16-week treatment period in adult subjects with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 1) [online]. [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002960-30>.

9. LEO Pharma. Efficacy and Safety of Delgocitinib Cream in Adults With Moderate to Severe Chronic Hand Eczema (DELTA 1) [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04871711>.
10. LEO Pharma. A phase 3 clinical trial to confirm efficacy and evaluate safety of twice-daily delgocitinib cream 20 mg/g compared with cream vehicle for a 16-week treatment period in adult subjects with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 2) [online]. [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002961-32>.
11. LEO Pharma. Efficacy and Safety of Delgocitinib Cream in Adults With Moderate to Severe Chronic Hand Eczema (DELTA 2) [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04872101>.
12. LEO Pharma. Anzupgo 20 mg/g Creme [online]. 2024 [Zugriff: 16.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Stiefel. Toctino 10 mg Weichkapseln, Toctino 30 mg Weichkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 16.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem] [online]. 2023 [Zugriff: 23.12.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027l_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2024-01.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu *Delgocitinib*

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
(delgocitinib OR JTE-052 OR LEO-124249) [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
delgocitinib* OR JTE-052 OR JTE052 OR (JTE 052) OR LEO-124249 OR LEO124249 OR (LEO 124249)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
delgocitinib, JTE-052, JTE052, LEO-124249, LEO124249 [Contain any of these terms]

I Anhang B Patientencharakteristika der Studie DELTA FORCE

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Delgocitinib vs. Alitretinoin

Studie Charakteristikum Kategorie	Delgocitinib N = 254	Alitretinoin N = 259
DELTA FORCE		
Alter [Jahre], MW (SD)	45 (14)	44 (15)
Geschlecht [w / m], %	66 / 34	64 / 36
Region, n (%)		
Europa	229 (90)	230 (89)
Kanada	25 (10)	29 (11)
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	9,1 (10,3)	8,1 (10,0)
HECSI-Score, MW (SD)	90,9 (54,7)	92,7 (54,9)
Hauptdiagnose n (%) ^a		
Allergisches Kontaktekzem	58 (22,8)	54 (20,8)
Irritatives Kontaktekzem	75 (29,5)	76 (29,3)
Atopisches Handekzem	66 (26,0)	57 (22,0)
Akut rezidivierendes vesikuläres Handekzem	22 (8,7)	36 (13,9)
Hyperkeratotisches Handekzem	31 (12,2)	32 (12,4)
nicht berichtet	2 (0,8)	4 (1,5)
Vortherapien bis 12 Monate vor Einschluss, n (%)		
TCI	253 (100)	259 (100)
hoch potent	122 (48,0)	110 (42,5)
potent	120 (47,2)	141 (54,5)
TCI	77 (30,3)	80 (30,9)
Orale Kortikosteroide	39 (15,4)	37 (14,3)
Orale Retinoide	7 (2,8)	7 (2,7)
Phototherapie und andere Prozeduren ^b	30 (11,8)	35 (13,5)
Therapieabbruch, n (%) ^c	34 (13,4)	93 (35,9)
Studienabbruch, n (%) ^d	29 (11,4)	74 (28,6)
<p>a. Bestimmung des Subtyps durch die Prüferin / den Prüfer anhand der medizinischen Vorgeschichte und Morphologie der zu Baseline vorhandenen Läsionen.</p> <p>b. Der pU macht keine weiteren Angaben dazu, was unter „andere Prozeduren“ fällt.</p> <p>c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Entscheidung der Patientin / des Patienten (5,9 % vs. 12,7 %), Fehlende Wirksamkeit (3,1 % vs. 10,0 %), UEs (0,8 % vs. 9,3 %)</p> <p>d. Angaben zu den Studienabbrüchen beziehen sich auf den gesamten Studienverlauf. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Entscheidung der Patientin / des Patienten (9,1 % vs. 27,4 %), Lost to Follow-up (2,4 % vs. 0,4 %); Die Woche 24 Visite absolvierten 88,6 % vs. 71,4 % der Patientinnen und Patienten.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; HECSI: Hand Eczema Severity Index; HESD: Hand Eczema Symptom Diary; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TCI: topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; w: weiblich</p>		

I Anhang C 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 Anzupgo® sind in der Fachinformation dargelegt. Es ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen aus der Entscheidung der Europäischen Kommission (Anhang IIb).

Die Behandlung mit Anzupgo® sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung des chronischen Handekzems haben.

Dosierung

Anzupgo® sollte zweimal täglich dünn auf die betroffene Haut der Hände und Handgelenke aufgetragen werden, bis die Haut erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Es wird empfohlen, die Creme in regelmäßigen Abständen von etwa 12 Stunden aufzutragen.

Bei erneutem Auftreten von Symptomen des chronischen Handekzems (beginnender Schub) sollte die zweimal tägliche Behandlung der betroffenen Haut nach Bedarf wiederaufgenommen werden.

Wenn nach 12-wöchiger kontinuierlicher Behandlung keine Besserung erkennbar ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Anwendung versäumt wird, sollte die Creme so bald wie möglich angewendet werden. Anschließend sollten die Anwendungen zum regulär geplanten Zeitpunkt fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Beeinträchtigung der Leber und Nierenfunktion

Es wurden keine Studien mit Anzupgo® bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber oder Nierenfunktion durchgeführt. Aufgrund der minimalen systemischen Exposition von topisch angewendetem Delgocitinib ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Anzupgo® bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Anzupgo® ist nur zur Anwendung auf der Haut bestimmt. Anzupgo® sollte an den betroffenen Stellen der Hände und Handgelenke dünn auf saubere und trockene Haut aufgetragen werden. Patienten sollten die Anwendung anderer topischer Produkte unmittelbar vor und nach der Anwendung von Anzupgo® vermeiden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung mit Emollientien innerhalb von 2 Stunden vor und nach der Anwendung von Delgocitinib wurde nicht untersucht.

Wenn dem Patienten die Creme durch eine andere Person aufgetragen wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich nach dem Auftragen die Hände zu waschen.

Der Kontakt mit Augen, Mund oder anderen Schleimhäuten ist zu vermeiden. Bei Kontakt mit Schleimhäuten gründlich mit Wasser abspülen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Weitere Informationen und Angaben, unter anderem zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen sowie Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Literatur.....	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHE	chronisches Handekzem
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung chronisches Handekzem (CHE) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Delgocitinib [1]. Demnach wird Delgocitinib angewendet zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem CHE bei Erwachsenen, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass bisher kein Arzneimittel explizit für die Behandlung des mittelschweren CHE zugelassen war. Alitretinoin war bisher der einzige explizit zugelassene Wirkstoff bei schwerem CHE. Es bestehe somit ein hoher therapeutischer Bedarf an zugelassenen Therapien – insbesondere für mittelschwer erkrankte Patientinnen und Patienten mit CHE –, die die beeinträchtigenden Symptome schnell lindern.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil (%)	Ergebnis (Personenzahl)
1	Erwachsene in Deutschland	–	68 416 620
2	Patientinnen und Patienten mit CHE	3,1–3,9	2 120 915–2 668 248
3	Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung	55,41	1 175 199–1 478 476
4	Patientinnen und Patienten, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	15,41	181 098–227 833
5	Patientinnen und Patienten in der GKV	87,8	159 004–200 037

CHE: chronisches Handekzem; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Erwachsene in Deutschland

Die Anzahl Erwachsener in der Bevölkerung Deutschlands betrug für 2022 nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 68 416 620 [2].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit CHE

Für die Prävalenz legt der pU das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der in der CHECK-Studie ermittelten Prävalenz (3,1 % bis 3,9 %) zugrunde [3].

Die CHECK-Studie ist eine prospektive, bevölkerungsbezogene Befragung [3]. Die Erhebung wurde von Juli bis Oktober 2023 an Personen zwischen 18 und 69 Jahren über Online-Panels durchgeführt. Insgesamt nahmen multinational 82 840 Personen an der Befragung teil, davon 14 949 Personen aus Deutschland. Gemäß Quelle musste die Stichprobe aus der allgemeinen Bevölkerung Quoten für Alter, Geschlecht, Region, Beschäftigungsstatus und Aufteilung städtisch / ländlich erfüllen, um die Repräsentativität zu erhöhen.

Die CHECK-Studie umfasste 2 Fragebögen (Screening- und Baseline-Fragebogen), die konsekutiv ausgefüllt wurden. Der Screening-Fragebogen diente zur Identifizierung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CHE (selbstberichtet nicht ärztlich diagnostiziert oder selbstberichtet ärztlich diagnostiziert). Bei Angabe eines vorliegenden CHE und vollständig ausgefülltem Screening-Fragebogen folgte der Baseline-Fragebogen. Der Baseline-Fragebogen umfasste u. a. einen Photographic Guide. Darin werden Beispielfotos gezeigt, anhand derer die Patientinnen und Patienten den eigenen Schweregrad des CHE angeben [4].

In die Prävalenzanalyse wurden alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die den Screening-Fragebogen vollständig ausgefüllt hatten. In Deutschland war dies für 10 019 (67 %) Personen zutreffend. Davon gaben 350 Personen an, an einem ärztlich diagnostizierten CHE zu leiden. Dies entspricht einer Punktprävalenz von 3,5 % (95 %-KI [3,1; 3,9]).

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung

296 Personen in Deutschland füllten den Baseline-Fragebogen aus der CHECK-Studie [3] vollständig aus und nahmen in den letzten 12 Monaten nicht an einer klinischen Studie zum Ekzem teil. Für 231 von ihnen lagen Angaben zum Schweregrad gemäß Photographic Guide für die letzte Woche vor.

128 der 231 Patientinnen und Patienten gaben einen moderaten bis sehr schweren Schweregrad an, was einem Anteil von 55,41 % entspricht.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind

Basierend auf der RWEAL-Studie [5] gibt der pU an, dass bei 14,65 % der Patientinnen und Patienten topische Kortikosteroide nicht ausreichen und bei 0,76 % nicht geeignet sind (Summe: 15,41 %).

In der im Jahr 2023 durchgeführten multinationalen RWEAL-Studie [5] wurden das nicht ausreichende Ansprechen auf topische Kortikosteroide bzw. die Nichteignung topischer Kortikosteroide durch eine retrospektive Analyse von Krankenakten mithilfe von Census- und Focus-Fragebögen untersucht.

Die Fragebögen wurden von Fachärztinnen und -ärzten für Dermatologie ausgefüllt, rekrutiert durch spezialisierte Online-Panels und lokale Agenturen. In Deutschland wurden letztlich 52 Fachärztinnen und -ärzte eingeschlossen.

In den Census-Fragebögen wurden pro Ärztin bzw. Arzt Daten von bis zu 20 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE gesammelt, die in den letzten 12 Monaten untersucht wurden. Anhand der Census-Fragebögen wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten geschätzt, bei denen eine Kontraindikation gegenüber topischen Kortikosteroiden vorliegt bzw. bei denen Aspekte vorliegen, die gegen eine Anwendung von topischen Kortikosteroiden sprechen. In Deutschland wiesen 7 der 918 deutschen Patientinnen und Patienten in der Census-Population (0,76 %) Kontraindikationen oder Aspekte auf, die gegen eine Anwendung von topischen Kortikosteroiden sprechen.

In den Focus-Fragebögen wurden pro Ärztin bzw. Arzt Daten von bis zu 10 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE gesammelt, die in den letzten 12 Monaten untersucht wurden. Für den Focus-Fragebogen waren nur Patientinnen und Patienten geeignet, für die der Census-Fragebogen vollständig ausgefüllt wurde und die in den letzten 12 Monaten mit topischen Kortikosteroiden behandelt wurden (ggf. in Kombination mit anderen CHE-Therapien) oder bei denen topische Kortikosteroide kontraindiziert waren. Das nicht ausreichende Ansprechen auf topische Kortikosteroide wurde innerhalb der Focus-Population anhand der Patientinnen und Patienten bestimmt, die innerhalb der letzten 12 Monate mit topischen Kortikosteroiden der Klasse III bis IV behandelt wurden und die diese Behandlung aufgrund einer nicht erreichten / nicht beibehaltenen niedrigen Krankheitsaktivität oder unerwünschter Ereignisse abbrechen mussten [5]. Ein nicht ausreichendes Ansprechen auf topische Kortikosteroide wurde demnach bei 52 der 355 deutschen Patientinnen und Patienten innerhalb der Focus-Population beobachtet (14,65 %).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV

Mit einem GKV-Anteil von 87,8 % [6,7] geht der pU von 159 004 bis 200 037 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 159 004 bis 200 037 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet. Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen nicht in allen Berechnungsschritten adäquat. Die für diese Bewertung maßgeblichen Gründe werden im Folgenden beschrieben.

Zu Schritt 2 bis 4: Repräsentativität der CHECK-Studie und der RWEAL-Studie

Zur CHECK-Studie

In der CHECK-Studie befragte Personen wurden durch Online-Panels rekrutiert. Dabei ist unklar, wie viele Personen ursprünglich zur Teilnahme eingeladen wurden und wie hoch die Rücklaufquote in Bezug auf die Anzahl der Einladungen war. Außerdem gibt der pU zwar mehrere Merkmale an, für die die Stichprobe Quoten erfüllen musste. Dazu liegen jedoch keine konkreteren Angaben vor.

Zusätzlich lag lediglich für 67 % der deutschen Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein vollständig ausgefüllter Screening-Fragebogen vor. Es ist unklar, inwieweit die Prävalenz des CHE bei den übrigen 33 % abweicht.

Daher ist insgesamt die Repräsentativität der Stichprobe in der CHECK-Studie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung unklar.

Zur RWEAL-Studie

Ärztinnen und Ärzte in der RWEAL-Studie wurden durch Online-Panels und lokale Agenturen rekrutiert. Es bleibt unklar, ob sich die Patientenkollektive der Ärztinnen und Ärzte, die an der RWEAL-Studie teilnahmen, von denjenigen der anderen, die daran nicht teilnahmen, unterscheiden haben.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung

In der CHECK-Studie [3] wird der aktuelle Schweregrad des CHE in der letzten Woche herangezogen. Der pU argumentiert damit, dass dadurch eine Verzerrung der Krankheitsschwere durch einen Erinnerungsbias (Recall Bias) vermindert werden kann. Ein 2. Argument ist, dass der aktuelle Schweregrad auch das notwendige Kriterium für eine Initiierung einer Therapie mit Delgocitinib gemäß Fachinformation ist. Jedoch ist zu beachten, dass sich die Angaben über die Zielpopulation laut Dossiervorlage auf einen Jahreszeitraum beziehen sollen. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten, die in der letzten Woche keine mindestens mittelschwere Erkrankung aufwiesen, zu einem anderen Zeitpunkt des Jahreszeitraums diesen Schweregrad aufwiesen und somit für die Zielpopulation zu berücksichtigen wären.

Des Weiteren liegt keine Angabe dazu vor, warum von den 296 Personen, die den Baseline-Fragebogen aus der CHECK-Studie [3] vollständig ausfüllten, nur für 231 von ihnen Angaben zum Schweregrad gemäß Photographic Guide für die letzte Woche vorlagen. Es ist unklar, inwieweit der Schweregrad bei den übrigen 65 Personen abweicht.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind

Zu Kontraindikationen gegenüber topischen Kortikosteroiden und zu Aspekten, die gegen eine Anwendung von topischen Kortikosteroiden sprechen, liegen keine Angaben zur konkreten Operationalisierung vor.

Innerhalb der RWEAL-Studie [5] wurde die Focus-Population anhand der Patientinnen und Patienten bestimmt, die innerhalb der letzten 12 Monate mit topischen Kortikosteroiden der Klasse III–IV behandelt wurden. Da in der Leitlinie [8] topische Kortikosteroide der Klasse II–IV empfohlen werden, wäre es angemessener gewesen, topische Kortikosteroide der Klasse II ebenfalls zu berücksichtigen.

Darüber hinaus werden in der Quelle zur RWEAL-Studie [5] auch Kriterien für das Versagen topischer Kortikosteroide beschrieben, die keinen Therapieabbruch erforderten. Demnach waren folgende Kriterien relevant:

- systemische Therapie oder Fototherapie zu irgendeinem Zeitpunkt des 12-Monats-Zeitraums,
- Angabe einer nicht beibehaltenen niedrigen Krankheitsaktivität durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt,
- unerwünschtes Ereignis während einer Behandlung mit hoch potenten oder ultra hoch potenten topischen Kortikosteroiden und
- Angabe einer Kontraindikation gegenüber topischen Kortikosteroiden durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt.

Die Inkonsistenz in der Berichterstattung zu Kriterien des Versagens topischer Kortikosteroide führt zu weiterer Unsicherheit.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer stabilen Prävalenzrate des CHE in Deutschland in den nächsten 5 Jahren aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Delgocitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	159 004–200 037	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind: <ul style="list-style-type: none"> ▪ unklare Repräsentativität der CHECK-Studie und der RWEAL-Studie ▪ fehlende Angaben zum Schweregrad für einen Teil der befragten Patientinnen und Patienten ▪ Inkonsistenz in der Berichterstattung
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität und unter Berücksichtigung der Vortherapie

Der G-BA weist daraufhin, dass im Rahmen der patientenindividuellen Therapie zur Behandlung aller Subentitäten des CHE neben Alitretinoin topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV, Phototherapie und – nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie – systemische Glukokortikoide infrage kommen können. Zudem ist die Subentität „atopisches Handekzem“ der Indikation atopische Dermatitis zuzuordnen, sodass zusätzlich zu den genannten Therapieoptionen die topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) und Dupilumab für die Behandlung des atopischen Ekzems infrage kommen.

Der pU stellt im Dossier Kosten für die folgenden Therapien dar:

- Delgocitinib
- Alitretinoin
- für die Subentität atopisches CHE: Dupilumab, Upadacitinib, Abrocitinib

Da der G-BA Upadacitinib und Abrocitinib explizit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließt [9], werden die zugehörigen Kostenangaben des pU nicht dargestellt und nicht kommentiert.

Für Dupilumab stellt der pU die Kosten ausschließlich für die Monotherapie dar. Es liegen somit keine Kostenangaben für die Kombination mit topischen Kortikosteroiden bzw. topischen Calcineurininhibitoren vor.

Zu anderen Bestandteilen der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU keine Angaben.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Delgocitinib [1] und Dupilumab [10] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche

Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht weitgehend dem Vorgehen des pU, indem er bei Delgocitinib 365 Behandlungstage pro Jahr für die Obergrenze und bei Dupilumab 26,1 Behandlungstage pro Jahr für eine Behandlung alle 2 Wochen veranschlagt. Allerdings setzt der pU bei Delgocitinib eine Untergrenze von 84 Behandlungstagen an. In der vorliegenden Bewertung wird für Delgocitinib im Regelfall von einer höheren Anzahl an Behandlungstagen ausgegangen.

Für Alitretinoin geht der pU von einer Behandlungsdauer von 12 bis maximal 48 Wochen (2 Zyklen à 24 Wochen) aus. Jedoch lässt sich den Fachinformationen [11-13] entnehmen, dass je nach Ansprechen ein Behandlungszyklus mit Alitretinoin normalerweise 12 bis 24 Wochen dauert. Daher wird in der vorliegenden Bewertung für den Regelfall 1 Zyklus mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen angenommen.

II 2.2 Verbrauch

Der Fachinformation von Delgocitinib [1] ist kein expliziter Verbrauch pro Behandlung zu entnehmen. Daher veranschlagt der pU auf Basis der Zulassungsstudie DELTA 1 [14] einen durchschnittlichen Tagesverbrauch von 1,2 g. Bei Veranschlagung eines anderen durchschnittlichen Tagesverbrauchs – beispielsweise 1,1 g aus der Zulassungsstudie DELTA 2 [15] – ergeben sich entsprechend abweichende Kosten.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Alitretinoin und Dupilumab entsprechen pro Behandlungstag den Fachinformationen [10-13].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Delgocitinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2024, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Alitretinoin und Dupilumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2024 wieder. Außerdem zieht der pU für die Obergrenze der Jahrestherapiekosten von Alitretinoin nicht das wirtschaftlichste Präparat heran.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen von Delgocitinib und Dupilumab keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind [1,10].

Für Alitretinoin gibt der pU umfangreiche zusätzliche GKV-Leistungen im Rahmen eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms für Patientinnen im gebärfähigen Alter an und veranschlagt zugehörige Kosten als Obergrenze. Für alle weiteren Patientinnen und Patienten veranschlagt der pU korrekt keine Kosten als Untergrenze.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Für Delgocitinib berechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 1798,20 € bis 6563,43 €, welche ausschließlich aus Arzneimittelkosten bestehen und beim vom pU veranschlagten Verbrauch (siehe Abschnitt II 2.2) in der Obergrenze plausibel sind. Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist wegen der dafür angesetzten 84 Behandlungstage unterschätzt.

Für Alitretinoin berechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 1458,36 € bis 8323,71 €. Die Untergrenze beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten und die Obergrenze zudem auch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten sind in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze überschätzt, da der pU die Obergrenze der Behandlungsdauer zu hoch ansetzt. Außerdem wählt der pU für die Obergrenze nicht das wirtschaftlichste Präparat.

Für Dupilumab berechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 16 036,14 €, welche ausschließlich aus Arzneimittelkosten bestehen und plausibel sind.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten befindet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Delgocitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	1798,20–6563,43	0	0	1798,20–6563,43	Die Jahrestherapiekosten sind in der Obergrenze beim vom pU veranschlagten Verbrauch plausibel. Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist wegen der dafür angesetzten 84 Behandlungstage unterschätzt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität und unter Berücksichtigung der Vortherapie^b						
Alitretinoin ^c	siehe oben	1458,36–8028,48	0,00–295,23	0	1458,36–8323,71	Die Jahrestherapiekosten sind in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze überschätzt, da der pU die Obergrenze der Behandlungsdauer zu hoch ansetzt. Außerdem wählt der pU für die Obergrenze nicht das wirtschaftlichste Präparat.
Dupilumab ^d		16 036,14	0	0	16 036,14	Die Angaben sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV Phototherapie systemische Glukokortikoide Tacrolimus ^d Pimecrolimus ^d	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	keine Angaben				–
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Der G-BA weist daraufhin, dass im Rahmen der patientenindividuellen Therapie zur Behandlung aller Subentitäten des chronischen Handekzems neben Alitretinoin topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV, Phototherapie und – nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie – systemische Glukokortikoide infrage kommen können. Zudem ist die Subentität „atopisches Handekzem“ der Indikation atopische Dermatitis zuzuordnen, sodass zusätzlich zu den genannten Therapieoptionen die topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) und Dupilumab für die Behandlung des atopischen Ekzems infrage kommen.</p> <p>c. angezeigt bei Erwachsenen mit schwerem chronischen Handekzem, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht [11-13]</p> <p>d. Gilt für die Subentität „atopisches Handekzem“. Für Dupilumab stellt der pU die Kosten ausschließlich für die Monotherapie dar. Es liegen somit keine Kostenangaben für die Kombination mit topischen Kortikosteroiden bzw. topischen Calcineurininhibitoren vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU benennt Kontraindikationen gemäß der Fachinformationen [1] und diskutiert Aspekte der Therapieabbrüche. Er geht davon aus, dass Delgocitinib die bisher eingesetzten systemischen Therapien zum Teil ersetzt, macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen.

Laut pU ist davon auszugehen, dass die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Delgocitinib grundsätzlich im ambulanten Versorgungsbereich erfolgen wird.

II 3 Literatur

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

1. LEO Pharma. Anzupgo 20 mg/g Creme. 2024; (September 2024).
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011) [online]. 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>.
3. LEO Pharma. Non-interventional study report: Chronic Hand Eczema epidemiology, Care, and Knowledge of real-life burden (CHECK) – A prospective patient survey in France, Germany, Spain, Italy, the United Kingdom and Canada [unveröffentlicht]. 2024.
4. Federatie Medisch Specialisten. Handeczeem Richtlijn; Appendix 1: Photographic guide for severity of hand eczema [online]. 2019 [Zugriff: 12.12.2024]. URL: https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/20524/Handeczeem%20-%20Appendix%201.pdf.
5. LEO Pharma. Non-interventional study report: Real-World trEatment & mAnagement of chronic hand eczema in cLinical practice (RWEAL) – A retrospective physician survey in France, Germany, Spain, Italy, the United Kingdom and Canada [unveröffentlicht]. 2024.
6. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.fundstellen?p_uid=gast&p_aid=31946814&p_sprache=D&p_thema_id=2730&p_action=TRT#wrap.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
8. Bauer A, et al. S2k-Leitlinie Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-053>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-176 [unveröffentlicht]. 2023.
10. Sanofi Winthrop Industrie. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. 2017.
11. Dermapharm. Alitrederm 10 mg Weichkapseln. 2019; (April 2024).

12. Dermapharm. Alitrederm 30 mg Weichkapseln. 2019; (April 2024).
13. GlaxoSmithKline. Toctino 10 mg Weichkapseln; Toctino 30 mg Weichkapseln. 2008.
14. LEO Pharma. Clinical trial report LP0133-1401: A phase 3 clinical trial to confirm efficacy and evaluate safety of twice-daily delgocitinib cream 20 mg/g compared with cream vehicle for a 16-week treatment period in adult subjects with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 1) A randomised, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group, multi-site trial [unveröffentlicht]. 2023.
15. LEO Pharma. Clinical trial report LP0133-1402: A phase 3 clinical trial to confirm efficacy and evaluate safety of twice-daily delgocitinib cream 20 mg/g compared with cream vehicle for a 16-week treatment period in adult subjects with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 2) A randomised, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group, multi-site trial [unveröffentlicht]. 2023.