

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Delgocitinib (mittelschweres bis schweres chronisches
Handekzem)

Vom 3. April 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Delgocitinib (Anzupgo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Delgocitinib am 15. Oktober 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Oktober 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Delgocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Delgocitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Delgocitinib (Anzupgo) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.04.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Delgocitinib:

- Individualisierte Therapie aus topischer und systemischer Therapie

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Delgocitinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet explizit zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischem Handekzem ausschließlich der Wirkstoff Alitretinoin zugelassen: „Angezeigt bei Erwachsenen mit schwerem chronischen Handekzem, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht.“
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung UV-Therapien (UVA/NB-UVB) in Frage, jedoch nicht die UVA1, da sie keine erstattungsfähige Therapie darstellt.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche

und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Explizit zur Behandlung des chronischen Handekzems ist ausschließlich der Wirkstoff Alitretinoin zugelassen. Dieser ist jedoch nur zugelassen zur Behandlung des schweren chronischen Handekzems, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden (TCS) nicht anspricht. Für die Therapie der mittelschweren Form des chronischen Handekzems sind in Deutschland keine Wirkstoffe explizit zugelassen.

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.

Aus aktuellen Leitlinien geht hervor, dass im Rahmen der patientenindividuellen Therapie zur Behandlung aller Subentitäten des chronischen Handekzems neben Alitretinoin TCS der Klassen II bis IV, Phototherapie und systemische Glukokortikoide in Frage kommen können.

Die Subentität „atopisches Handekzem“ ist der Indikation atopische Dermatitis zuzuordnen, sodass zusätzlich zu den genannten Therapieoptionen auch die topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) und Dupilumab für die Behandlung des atopischen Ekzems in Frage kommen. Bei den Wirkstoffen Abrocitinib, Baricitinib, Lebrikizumab, Tralokinumab und Upadacitinib handelt es sich um neue Therapieoptionen zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, deren Stellenwert insbesondere hinsichtlich der Behandlung des chronischen Handekzems noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher werden auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse Abrocitinib, Baricitinib, Lebrikizumab, Tralokinumab und Upadacitinib für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit atopischem Handekzem bestimmt. Sofern eine Therapie mit einem TCS (ggf. in höherer Potenz) in Frage kommt, kann auch diese im Rahmen der Therapie in Erwägung gezogen werden. Eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Systemische Glukokortikoide sollen nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie angewendet werden.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sowie der Empfehlungen wird eine individualisierte Therapie aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität und unter Berücksichtigung der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Delgocitinib wie folgt bewertet:

Aufgrund der durch den pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Studie DELTA FORCE wird eine getrennte Bewertung für Patientinnen und Patienten, für die Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt und Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, vorgenommen.

Sowohl für Erwachsene mit schwerem chronischem Handekzem, für die Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, als auch für Erwachsene, für die Alitretinoin als Monotherapie nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Delgocitinib legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie DELTA FORCE vor, bei der es sich um eine abgeschlossene, teilverblindete, multizentrische RCT zum Vergleich von Delgocitinib mit Alitretinoin handelt.

Als Begleittherapie zu Delgocitinib bzw. Alitretinoin war die Fortführung der bisherigen nicht-medikamentösen Basishautpflege (z. B. mit Emollientsen) erlaubt.

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 Prüffarzt 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 chronischem 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.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Delgocitinib wurde eine individualisierte Therapie aus topischer und systemischer Therapie festgelegt. Im Rahmen der individualisierten Therapie können zur Behandlung aller Subentitäten des chronischen Handekzems neben Alitretinoin topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV, eine Phototherapie und zur kurzfristigen Schubtherapie systemische Glukokortikoide in Frage kommen. Die Subentität atopisches Handekzem ist hierbei der Indikation atopische Dermatitis zuzuordnen, sodass grundsätzlich ergänzend zu den genannten Therapieoptionen auch Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) und Dupilumab für die Behandlung des atopischen Ekzems in Frage kommen.

Eine patientenindividuelle Entscheidung, welche Therapie für die Patientin / den Patient im Einzelfall bei Studieneintritt optimal gewesen wäre, war in der Studie DELTA FORCE nicht vorgesehen. In der Studie DELTA FORCE stand der Prüferärztin / dem Prüferarzt im Kontrollarm hingegen ausschließlich Alitretinoin als Monotherapie zur Verfügung. Topische oder systemische Kortikosteroide zur kurzfristigen Schubtherapie durften außerhalb einer Rescue-Therapie nicht verwendet werden. Zudem war der Einsatz einer Phototherapie verboten. Die Therapieempfehlungen in der S2k-LL Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems² sehen ein stufenartiges bzw. eskalierendes Therapieschema vor. Hierbei schließen die höheren Stufen alle Therapieoptionen der vorangegangenen Stufen mit ein. Wirkstoffe, die spezifisch für die atopische Dermatitis zugelassen sind, standen ebenfalls nicht zur Verfügung. In der Studie waren jedoch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, deren atopisches Ekzem eine medizinische Behandlung in anderen Hautarealen als den Händen und Füßen erfordert. Die Therapieoptionen zur Behandlung der atopischen Dermatitis erscheinen vor diesem Hintergrund für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weniger relevant.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegt, dass es trotz des als Stufentherapie angelegten Therapiekonzepts, der Behandlung des chronischen Handekzems sachgerecht sein kann, bei einer Behandlung mit Alitretinoin die weiteren bis dahin angewandten Therapien (vorerst) abzusetzen. Dies sei insbesondere mit den Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit TCS begründet. Alitretinoin stelle darüber hinaus für das schwere chronische Handekzem eine besonders relevante Therapieoption dar.

Trotz des Stellenwerts von Alitretinoin innerhalb der individualisierten Therapie für das chronische Handekzem kann anhand der vorliegenden Informationen nicht abschließend beurteilt werden, ob für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt bzw. bereits alle alternativen Therapieoptionen zu Alitretinoin (als Monotherapie) ausgeschöpft oder nicht geeignet waren. Der G-BA erachtet jedoch insbesondere unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Studie DELTA FORCE als eine mit Einschränkungen geeignete Evidenzgrundlage, um eine Bewertung von

²Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems [online]. 2023 https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0531_S2k_Diagnostik-Praevention-Therapie-Handekzem_2023-05.pdf

Delgocitinib in Bezug auf die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vorzunehmen, für die Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Infolgedessen wird eine getrennte Bewertung für Patientinnen und Patienten, für die Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe a)) und Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe b), vorgenommen.

a) Erwachsene mit schwerem chronischem Handekzem, für die Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie DELTA traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Symptomatik (HECSI-90)

Der HECSI ist ein valides Instrument für die Beurteilung des Schweregrads eines Handekzems durch die behandelnde Ärztin / den behandelnden Arzt. Der HECSI-Score reicht von 0 bis 360 und ergibt sich aus dem Schweregrad 6 klinischer Symptome (Erythem, Infiltration/Papelbildung, Bläschen, Fissuren, Schuppung und Ödem) und deren Ausmaß (Fläche) an jedem Handareal (Fingerspitzen, Finger, Handfläche, Handrücken und Handgelenke). Höhere Werte bedeuten eine schwerere Symptomausprägung. Gemäß der S2k-Leitlinie² wird der Schweregrad an Hand des HECSI-Scores in folgende Kategorien unterteilt: abgeheilt (HECSI-Score 0); fast abgeheilt (HECSI Score 17 – 37); schwer (HECSI Score 38 – 116); sehr schwer (HECSI Score \geq 117).

Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl in seinem Dossier als auch in den nachgereichten Daten Auswertungen zum prädefinierten HECSI-90 und HECSI-75 vor (definiert als eine Reduktion des HECSI-Scores im Vergleich zum Baseline Wert um mindestens 90 % bzw. 75 %). Auswertungen zum HECSI-100, sprich eine vollständige Abheilung, liegen, obwohl in der Dossierbewertung A24-107 gefordert, nicht vor. Die vollständige Abheilung ist jedoch in diesem Anwendungsgebiet ein angestrebtes und potenziell erreichbares Ziel.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet, das sich auf den gesamten betroffenen Hautbereich an den Händen bezieht und somit im sichtbaren Bereich liegt, wird auch eine 90 %ige Reduktion des HECSI-Scores (als nahezu vollständige Erscheinungsfreiheit und aufgrund der Prädefinition) als relevant angesehen.

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den HECSI-90, zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik (HESD)

Das HESD ist ein vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelter und validierter Fragebogen zur Erhebung von Symptomen des chronischen Handekzems. In insgesamt 6 Fragen wird jeweils die schwerste Ausprägung der Symptome Juckreiz, Schmerzen, Rissbildung, Rötung, Trockenheit und Schuppung in den letzten 24 Stunden abgefragt. Die Patientin / der Patient soll hierbei den schlimmsten Schweregrad zu jedem Symptom auf einer Rating Skala von 0 (kein Symptom) bis 10 (schweres Symptom) angeben. Der Gesamtscore

(HESD-Gesamtscore) wird aus dem Durchschnitt dieser 6 Items gebildet und reicht entsprechend von 0 bis 10. Zusätzlich werden ein HESD-Schmerz-Score und ein HESD-Juckreiz-Score abgebildet, die aber lediglich aus den beiden Einzelitems zu diesen Symptomen bestehen. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen mit einer Verbesserung um 4 Punkte für den HESD-Gesamtscore sowie für die Einzelitems zu Schmerzen und Juckreiz zu Woche 24 vor. Die Responseschwelle von 4 Punkten basiert auf der Validierungsstudie und war zudem im Studienprotokoll präspezifiziert. Das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Responsekriterium entspricht somit den Anforderungen der Nutzenbewertung.

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über das HESD, zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Gesundheitszustand erhoben mittels der VAS des EQ-5D: Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Gesundheitszustand Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 vor. In die Auswertung gingen gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Patientinnen und Patienten mit einem Ausgangswert $\geq 1,5$ Punkte ein. Dieser Grenzwert ist nicht nachvollziehbar. Es wird davon ausgegangen, dass in die Analyse Patientinnen und Patienten eingehen, die eine Verbesserung erreichen können, folglich mit einem Ausgangswert ≤ 85 .

Für den Endpunkt EQ-5D-VAS zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

HEIS

Die HEIS ist ein vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelter und validierter Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit chronischem Handekzem. Die HEIS umfasst insgesamt 9 Fragen, die zu 6 Domänen zusammengefasst werden: zu täglichen Aktivitäten (Alltagskompetenz), Scham aufgrund des Aussehens der Hände, Frustration über das CHE, Schlaf, Arbeit und körperlicher Funktionsfähigkeit jeweils in den letzten 7 Tagen. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (extrem) von der Patientin / dem Patienten gewertet. Der Gesamtscore ergibt sich aus dem Durchschnitt der 9 Fragen und bildet einen Wertebereich von 0 bis 4 ab. Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen zu einer Reduktion des HEIS-Gesamtscores um $\geq 1,5$ zu Woche 24 vor. Die Responseschwelle $\geq 1,5$ Punkte war nicht präspezifiziert und entspricht nicht der Responseschwelle aus der Validierungsstudie. Die Responseschwelle von $\geq 1,5$ Punkten entspricht auch nicht dem 15%-Kriterium gemäß Modulvorlagen. Die entsprechenden Ergebnisse der Responderanalysen werden daher nicht dargestellt. Stattdessen werden die Ergebnisse zur Änderung des HEIS-Gesamtscore zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline dargestellt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über die HEIS, zeigt sich zu Woche 24 gegenüber Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Delgocitinib.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) und Kopfschmerzen (PT, UE)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) und Kopfschmerzen (PT, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Delgocitinib.

Gesamtbewertung

Für Erwachsene mit schwerem chronischem Handekzem, für die Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, liegen aus der teilverblindeten, multizentrischen RCT Studie DELTA FORCE Ergebnisse zum Vergleich von Delgocitinib mit Alitretinoin vor. Es liegen Daten zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigten sich weder Vor- noch Nachteile für Delgocitinib gegenüber Alitretinoin.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich in der Gesamtrate der SUEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil für Delgocitinib gegenüber Alitretinoin. Im Detail zeigen sich darüber hinaus statistisch signifikante Vorteile von Delgocitinib in den Endpunkten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Kopfschmerzen.

Unter Berücksichtigung, dass sich in der Gesamtrate der SUEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt und auch keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität gezeigt wurden, reicht der positive Effekt im Endpunkt Abbruch wegen UEs vorliegend nicht aus, um die Ableitung eines Zusatznutzens von Delgocitinib gegenüber Alitretinoin als Monotherapie zu rechtfertigen.

Der Hintergrund, dass nicht abschließend beurteilt kann, ob für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapie gewesen ist sowie der Sachverhalt, dass aufgrund des teilverblindeten Studiendesigns grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden muss, führt zusätzlich zu Unsicherheiten bei der Ergebnisbeurteilung.

Es kann somit unbeschadet der Frage, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DELTA FORCE hinreichend umgesetzt wurde, unter Berücksichtigung der vorgelegten Ergebnisse kein Zusatznutzen für Delgocitinib abgeleitet werden.

b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, für die Alitretinoin als Monotherapie nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt

Für Erwachsene mit schwerem chronischem Handekzem, für die Alitretinoin als Monotherapie nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Patientenpopulation keine Daten vor. In der Studie DELTA FORCE wurden keine direkt vergleichenden Daten für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, für die Alitretinoin als Monotherapie nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, erhoben. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angestrebte Übertragung der Ergebnisse der Studie DELTA FORCE auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem chronischem Handekzem ist nicht sachgerecht, da Alitretinoin für diese Teilpopulation nicht zugelassen ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Anzupgo mit dem Wirkstoff Delgocitinib.

Delgocitinib ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem (CHE) bei Erwachsenen, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität und unter Berücksichtigung der Vortherapie bestimmt.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden auf Basis der eingereichten Daten zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene mit schwerem chronischem Handekzem, für die Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt

Für Erwachsene mit schwerem chronischem Handekzem, für die Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, liegen aus der teilverblindeten, multizentrischen RCT Studie DELTA FORCE Ergebnisse zum Vergleich von Delgocitinib mit Alitretinoin vor. Es liegen Daten zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigten sich weder Vor- noch Nachteile für Delgocitinib gegenüber Alitretinoin.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich in der Gesamtrate der SUEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil für Delgocitinib gegenüber Alitretinoin. Im Detail zeigen sich darüber hinaus statistisch signifikante Vorteile von Delgocitinib in den Endpunkten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Kopfschmerzen.

Unter Berücksichtigung, dass sich in der Gesamtrate der SUEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt und auch keine für die Nutzenbewertung

relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität gezeigt wurden, reicht der positive Effekt im Endpunkt Abbruch wegen UEs vorliegend nicht aus, um die Ableitung eines Zusatznutzens von Delgocitinib gegenüber Alitretinoin als Monotherapie zu rechtfertigen.

Der Hintergrund, dass nicht abschließend beurteilt kann, ob für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Alitretinoin als Monotherapie die patientenindividuell geeignete Therapie gewesen ist sowie der Sachverhalt, dass aufgrund des teilverblindeten Studiendesigns grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden muss, führt zusätzlich zu Unsicherheiten bei der Ergebnisbeurteilung.

Es kann somit unbeschadet der Frage, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DELTA FORCE hinreichend umgesetzt wurde, unter Berücksichtigung der vorgelegten Ergebnisse kein Zusatznutzen für Delgocitinib abgeleitet werden.

b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, für die Alitretinoin als Monotherapie nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt

Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Patientenpopulation keine Daten vor. In der Studie DELTA FORCE wurden keine direkt vergleichenden Daten für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, für die Alitretinoin als Monotherapie nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, erhoben.

Für Erwachsene mit schwerem chronischem Handekzem, für die Alitretinoin als Monotherapie nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angestrebte Übertragung der Ergebnisse der Studie DELTA FORCE auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem chronischem Handekzem ist nicht sachgerecht, da Alitretinoin für diese Teilpopulation nicht zugelassen ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A24-107) zugrunde gelegt.

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist mit Unsicherheiten behaftet. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen nicht in allen Berechnungsschritten adäquat. Die Repräsentativität der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Berechnung herangezogenen Studien CHECK und RWEAL ist unklar. Für einen Teil der befragten Patientinnen und Patienten in der Studie CHECK fehlen Angaben zum Schweregrad der Erkrankung. Eine weitere Unsicherheit besteht aufgrund von Inkonsistenz in der Berichterstattung zu Kriterien des Versagens topischer Kortikosteroide innerhalb der RWEAL-Studie.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Anzupgo

(Wirkstoff: Delgocitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Februar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/anzupgo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Delgocitinib sollte durch in der Therapie des chronischen Handekzems erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2025).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Delgocitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	84,0 – 365,0	1	84,0 – 365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
individualisierte Therapie aus topischer und systemischer Therapie				
- topische Therapien: Glucokortikoide Klasse II – IV, Calcineurininhibitoren				
Hydrocortisonbutyrat	1-2 x täglich für 7- 14 Tage		patientenindividuell unterschiedlich	
Methylprednisolon-aceponat	1 x täglich für maximal 42 Tage		patientenindividuell unterschiedlich	
Clobetasolpropionat	1 x täglich für maximal 14 Tage		patientenindividuell unterschiedlich	

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Tacrolimus	Schub: 1-2 x täglich für maximal 42 Tage Erhaltung: 2 x wöchentlich			patientenindividuell unterschiedlich
Pimecrolimus	2 x täglich für maximal 42 Tage			patientenindividuell unterschiedlich
- systemische Therapien				
Alitretinoin	<u>1 Zyklus³</u> 1 x täglich	84,0 – 168,0	1	84,0 – 168,0
Dupilumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Methylprednisolon	1 x täglich für bis zu 28 Tage			patientenindividuell unterschiedlich

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Delgocitinib	2 x täglich bis zu 168 Tage				patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
individualisierte Therapie aus topischer und systemischer Therapie					
- topische Therapien: Glucokortikoide Klasse II – IV, Calcineurininhibitoren					
Hydrocortisonbutyrat	1-2 x täglich für 7- 14 Tage				patientenindividuell unterschiedlich
Methylprednisolonaceponat	1 x täglich für maximal 42 Tage				patientenindividuell unterschiedlich
Clobetasolpropionat	1 x täglich für maximal 14 Tage				patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus	Schub:				patientenindividuell unterschiedlich

³Patientinnen und Patienten können von weiteren Behandlungszyklen im Falle eines Rückfalls profitieren.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	1-2 x täglich für maximal 42 Tage Erhaltung: 1 x täglich an 2 von 7 Tagen für maximal 12 Monate				
Pimecrolimus	2 x täglich für maximal 42 Tage		patientenindividuell unterschiedlich		
- systemische Therapien					
Alitretinoin	10 mg – 30 mg	10 mg – 30 mg	1 x 10 mg – 1 x 30 mg	84,0 – 168,0	84,0 x 10 mg – 168,0 x 30 mg
Dupilumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg
Methylpredni- solon	inital: 1 x täglich, 80 mg – 160 mg mit schneller Dosisreduktion		patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Delgocitinib 20 mg/g (topisch)	60 CRE	953,25 €	1,77 €	52,15 €	899,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alitretinoin 10 mg	30 WKA	511,87 €	1,77 €	23,75 €	486,35 €
Alitretinoin 30 mg	30 WKA	575,58 €	1,77 €	26,78 €	547,03 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Clobetasolpropionat 0,5 mg ⁴	30 CRE	16,64 €	1,77 €	0,42 €	14,45 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	3 908,39 €	1,77 €	219,92 €	3 686,70 €
Hydrocortison 17-butyrat 1 mg ⁴	100 CRE	27,01 €	1,77 €	1,24 €	24,00 €
Methylprednisolon 4 mg ⁴	100 TAB	29,35 €	1,77 €	1,43 €	26,15 €
Methylprednisolon 8 mg ⁴	100 TAB	45,04 €	1,77 €	2,67 €	40,60 €
Methylprednisolon 40 mg ⁴	100 TAB	127,02 €	1,77 €	9,15 €	116,10 €
Methylprednisolonaceponat 1 mg ⁴	100 CRE	27,01 €	1,77 €	1,24 €	24,00 €
Pimecrolimus 10 mg	100 CRE	153,95 €	1,77 €	7,90 €	144,28 €
Tacrolimus 0,31 mg	60 SAL	99,32 €	1,77 €	4,87 €	92,68 €
Tacrolimus 1 mg	60 SAL	65,85 €	1,77 €	2,59 €	61,49 €

Abkürzungen: CRE = Creme; ILO = Injektionslösung; Tab = Tabletten; SAL = Salbe; WKA = Weichkapseln

Stand Lauer-Tab: 15. März 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

⁴Festbetrag

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Delgocitinib (Anzupgo); Anzupgo 20 mg/g Creme;

Stand: September 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. August 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 14. Oktober 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Delgocitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Oktober 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Delgocitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Februar 2025 statt.

Mit Schreiben vom 25. Februar 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. März 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. April 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. August 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Februar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. März 2025 19. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. April 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 3. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken