

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Delgocitinib (Anzupgo[®])

LEO Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.10.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Delgocitinib: Hauptanalysen zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit aus der randomisierten, kontrollierten Studie DELTA FORCE	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
BK	Berufskrankheit
CHE	Chronisches Handekzem
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	European Quality of Life Group Five Dimensions
FAS	Full Analysis Set
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HECSI	Hand Eczema Severity Index
HEIS	Hand Eczema Impact Scale
HESD	Hand Eczema Symptom Diary
HR	Hazard Ratio
ICD-10	10. Revision der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme der WHO
IGA	Investigator's Global Assessment
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
NA	nicht berechenbar
NB-UVB	Schmalspektrum-UV-B
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TCS	Topische Kortikosteroide

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	Ultraviolettstrahlung
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	LEO Pharma GmbH
Anschrift:	Frankfurter Straße 233, A2 63263 Neu-Isenburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	LEO Pharma A/S
Anschrift:	Industriparken 55 DK 2750 Ballerup Dänemark

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Delgocitinib
Handelsname:	Anzupgo®
ATC-Code:	D11AH11
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43385
Pharmazentralnummer (PZN)	19375607
ICD-10-GM-Code	Der ICD-10 sieht keine direkte Möglichkeit zur eindeutigen Kodierung von CHE vor. Indirekt kann das CHE mittels der ICD-10-Codes einzelner Subtypen kodiert werden: L20.- (Atopisches Ekzem), insbesondere L20.8 L23.- (Allergische Kontaktdermatitis), z. B. L23.9 L24.- (Toxische Kontaktdermatitis), z. B. L24.9 L25.- (nicht näher bezeichnete Kontaktdermatitis), z. B. L25.9 L30.- (Sonstige Dermatitis), insbesondere L30.0, L30.1, L30.8, L30.9
Alpha-ID	I12963, I5985, I6015, I64953, I70102, I17363, I6149, I24575

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Anzupgo wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem (CHE) bei Erwachsenen, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).	19.09.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.	Vom G-BA bestimmte zVT: Patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität und unter Berücksichtigung der Vortherapie.
		Von LEO Pharma festgelegte zVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Alitretinoin bzw. für den Subtyp atopisches CHE Alitretinoin, Abrocitinib, Dupilumab oder Upadacitinib jeweils zusätzlich zu einer topischen Basistherapie. ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>c: Siehe Modul 3A für eine ausführliche Begründung für die Abweichung von der vom G-BA bestimmten zVT.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die LEO Pharma GmbH (LEO Pharma) führte insgesamt drei Beratungsgespräche mit dem G-BA, in denen auch jeweils eine zVT festgelegt wurde (Vorgangsnummern 2019-B-074, 2021-B-389 und 2023-B-176). Im letzten Beratungsgespräch am 6. September 2023 (2023-B-176) bestimmte der G-BA ein „patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung, Subentität und unter Berücksichtigung der Vortherapie“ als zVT für Delgocitinib.

Die Bestimmung der zVT durch den G-BA erfolgte anhand der Kriterien 1–4 gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA. Gemäß § 6 Absatz 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist zur Ermittlung der zVT auf die tatsächliche Versorgungssituation, ohne das zu bewertende Arzneimittel abzustellen. Aus Sicht von LEO Pharma entspricht die vom G-BA festgelegte zVT nur zum Teil der tatsächlichen Versorgungssituation von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide (TCS) nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.

Die Herleitung der zVT hinsichtlich der Kriterien 1 (Alitretinoin als einzig explizit zugelassener Wirkstoff) und 2 (UV-Therapien als nichtmedikamentöse Behandlungsoption) sind aus Sicht von LEO Pharma grundsätzlich nachvollziehbar. Hinsichtlich des Kriteriums 3 vertritt LEO Pharma eine abweichende Auffassung bzgl. Abrocitinib, Dupilumab und Upadacitinib für den Subtyp atopisches CHE. Hinsichtlich des Kriteriums 4 folgt LEO Pharma der Auffassung der deutschen Leitlinie bezogen auf die Anwendung von Alitretinoin bei mittelschwerem CHE und weicht daher von der Auffassung des G-BA zur Herleitung der zVT ab.

Zu Kriterium 3:

Der ätiologische Subtyp atopisches Handekzem ist der Indikation atopische Dermatitis zuzuordnen. In dieser Indikation wurden bereits frühe Nutzenbewertungen von den Biologika Dupilumab, Lebrikizumab und Tralokinumab (Anti-IL-4/IL-13- bzw. Anti-IL-13-Antikörper) und den Januskinase-(JAK-)Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib durchgeführt. Hierbei wurde im Verfahren von Dupilumab ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einem patientenindividuell optimierten Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien beschlossen:

- TCS der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA/NB-UVB)
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In nachfolgenden Verfahren hat der G-BA für die Indikation atopische Dermatitis ausschließlich Dupilumab als zVT festgelegt, wodurch die vorhergenannten Therapien als nicht mehr zweckmäßig zu betrachten sind. In späteren Verfahren wurde auch für die beiden JAK-Inhibitoren Abrocitinib und Upadacitinib ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Dupilumab festgestellt. Von den Therapieoptionen der atopischen Dermatitis werden somit Abrocitinib, Dupilumab und Upadacitinib als zVT für die Subentität atopisches CHE herangezogen.

Zu Kriterium 4:

Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden in der deutschen S2k-Leitlinie ausschließlich Basistherapeutika (Hautpflegemittel) und Alitretinoin mit hoher Empfehlungsstärke („soll“) für CHE empfohlen. Diese Empfehlungen gelten für alle CHE-Subtypen und sowohl für mittelschweres als auch für schweres CHE. Die Anwendung von Dupilumab, Abrocitinib und Upadacitinib bei atopischen Handekzemen wurde bereits in klinischen Studien untersucht und die Wirksamkeit und Sicherheit belegt. Entsprechend wird die Behandlung von CHE mit Biologika und JAK-Inhibitoren in der deutschen S2k-Leitlinie empfohlen. Das Ergebnis des PRAC-Verfahrens zu den JAK-Inhibitoren wurden bereits am 23. Januar 2023 veröffentlicht und lag somit vor Erscheinung der deutschen S2k-Leitlinie vor. Das Ergebnis hatte daher keinen Einfluss auf die Empfehlungsstärke.

Da Delgocitinib nur bei Patienten eingesetzt wird, bei denen TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, kommt eine Therapie mit einem TCS nicht in Frage, da bereits ein Nichtansprechen festgestellt wurde oder TCS generell für die Patienten nicht geeignet sind. Die übrigen Therapieoptionen (topische Calcineurininhibitoren, Phototherapie und systemische Glukokortikoide) werden nur mit geringerer Empfehlungsstärke unter starken Einschränkungen empfohlen, sodass diese nicht die tatsächliche Versorgungssituation widerspiegeln und somit nicht als zVT betrachtet werden können.

Mit Delgocitinib steht für Patienten mit mittelschwerem CHE, bei denen TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, erstmals ein explizit im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. Als Off-Label-Therapieoption gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Alitretinoin subtypübergreifend derzeit als Therapiestandard für mittelschweres CHE und stellt somit die tatsächliche Versorgungssituation für Patienten mit CHE in Deutschland dar. Gemäß AM-NutzenV und der aktuellen Verfahrensordnung des G-BA (geändert durch den Beschluss vom 20. Juni 2024) ist daher für mittelschweres CHE eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Alitretinoin als zVT zu bestimmen. Für den Subtyp atopisches CHE sind darüber hinaus Abrocitinib, Dupilumab und Upadacitinib als weitere Therapieoptionen anzusehen.

Aus Sicht von LEO Pharma ist somit folgende zVT für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, festzulegen:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Alitretinoin bzw. für den Subtyp atopisches CHE Alitretinoin, Abrocitinib, Dupilumab oder Upadacitinib, jeweils zusätzlich zu einer topischen Basistherapie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Studie DELTA FORCE herangezogen. Bei der Studie DELTA FORCE handelt es sich um eine randomisierte, Prüfarzt-verblindete, aktiv kontrollierte, parallele, multizentrische, 24-wöchige Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Delgocitinib im Vergleich zu Alitretinoin bei erwachsenen Patienten mit schwerem CHE untersucht.

Die zVT ist in der Studie DELTA FORCE in Form einer Behandlung mit Alitretinoin zusätzlich zu der normalen nicht-medikamentösen Hautpflege für Patienten mit schwerem CHE umgesetzt. Für Patienten mit mittelschwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, steht mit Delgocitinib erstmals eine explizit zugelassene Therapie zur Verfügung. Die Anwendung von Alitretinoin wird für diese Patienten in den aktuellen Leitlinien empfohlen, geschieht aber außerhalb der Zulassung (Off-Label-Einsatz). Für Patienten mit mittelschwerem CHE liegen daher keine Studiendaten mit einem aktiven Komparator vor. Stattdessen werden die Ergebnisse der Studie DELTA FORCE auf Patienten mit mittelschwerem CHE übertragen.

Im vorliegenden Dossier werden hierfür Subgruppenanalysen der Studien DELTA 1 und DELTA 2 hinsichtlich der potenziellen Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere betrachtet. Die Effekte von Delgocitinib hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurden hierbei nicht von der Krankheitsschwere beeinflusst. Es lagen vergleichbare Effekte sowohl für mittelschwer erkrankte CHE-Patienten als auch für schwer erkrankte CHE-Patienten vor. Weiterhin bestätigten die Patientencharakteristika zu Baseline trotz des unterschiedlichen Ausmaßes der Hautveränderungen von mittelschwer und schwer erkrankten CHE-Patienten eine ähnliche Selbsteinschätzung bezüglich typischer CHE-Symptome (gemäß Hand Eczema Symptom Diary [HESD]) und der Einschränkung der Lebensqualität (gemäß Hand Eczema Impact Scale [HEIS] bzw. Dermatology Life Quality Index [DLQI]). Patienten mit mittelschwerem CHE können durch die Behandlung mit Delgocitinib dementsprechend im gleichen Ausmaß profitieren wie Patienten mit schwerem CHE. Die Ergebnisse der Studie DELTA FORCE bei Patienten mit schwerem CHE sind daher ebenso repräsentativ für Patienten mit mittelschwerem CHE.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die folgende Tabelle 1-7 enthält die Zusammenfassung der Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte. Die Robustheit der Ergebnisse wird durch entsprechende Sensitivitäts- und Zusatzanalysen untermauert, die bspw. in Form von Ereigniszeitanalysen oder Analysen der Area Under the Curve (AUC) auch das schnellere bzw. länger andauernde Ansprechen von Delgocitinib bestätigen und im Falle von patientenberichteten Endpunkten mittels Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) den Verlauf und die Veränderung zum Ausgangszustand beschreiben. Diese Analysen finden sich in Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3.1.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Delgocitinib: Hauptanalysen zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit aus der randomisierten, kontrollierten Studie DELTA FORCE

Endpunkt	Delgocitinib vs. Alitretinoin		Ausmaß des Zusatznutzens
	RR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	
DELTA FORCE, Woche 24			
Delgocitinib: FAS = 250; Alitretinoin: FAS = 253			
Morbidität			
Anteil der Patienten mit HECSI-75	1,5 [1,24; 1,70] (67,5 % vs. 46,4 %)	< 0,0001	Beträchtlicher Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit IGA-CHE-Behandlungserfolg	1,4 [1,07; 1,95] (30,8 % vs. 21,3 %)	0,0160	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte auf der EQ-5D-VAS	1,2 [0,89; 1,60] (33,8 % vs. 28,3 %)	0,2356	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Anteil der Patienten mit DLQI 0/1	1,7 [1,22; 2,34] (30,0 % vs. 17,8 %)	0,0013	Beträchtlicher Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit Reduktion des HEIS-Gesamtscores um ≥ 1,5 Punkte	1,3 [1,02; 1,60] (49,7 % vs. 38,8 %)	0,0280	
Sicherheit			
Delgocitinib: SAS = 253; Alitretinoin: FAS = 247			
Gesamtrate der UE	0,65 [0,56; 0,75] (49,4 % vs. 76,1 %)	< 0,0001	Beträchtlicher Zusatznutzen
Gesamtrate der UE des Schweregrads „schwer“	0,30 [0,10; 0,86] (1,6 % vs. 5,7 %)	0,0176	
Gesamtrate der SUE	0,42 [0,15; 1,19] (2,0 % vs. 4,9 %)	0,0907	
Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,12 [0,04; 0,38] (1,2 % vs. 10,1 %)	< 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Delgocitinib vs. Alitretinoin		Ausmaß des Zusatznutzens
	RR [95-%-KI] ^a	p-Wert ^a	
SOC Augenerkrankungen	0,14 [0,03; 0,60] (0,8 % vs. 5,7 %)	0,0018	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,18 [0,09; 0,35] (3,6 % vs. 20,2 %)	< 0,0001	
PT Übelkeit	0,07 [0,01; 0,54] (0,4 % vs. 5,7 %)	0,0006	
PT Harnwegsinfektion (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)	0,11 [0,02; 0,78] (0,4 % vs. 4,0 %)	0,0070	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,18 [0,06; 0,53] (1,6 % vs. 8,9 %)	0,0003	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,18 [0,11; 0,30] (6,3 % vs. 36,0 %)	< 0,0001	
PT Kopfschmerzen	0,12 [0,07; 0,23] (4,0 % vs. 32,4 %)	< 0,0001	
SOC Psychiatrische Erkrankungen	NA ^b (0 % vs. 5,3 %)	0,0002	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,44 [0,20; 0,94] (3,6 % vs. 8,1 %)	0,0300	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,40 [0,25; 0,64] (8,3 % vs. 21,1 %)	< 0,0001	
<p>FAS- und Safety-Population, primärer Datenschnitt nach Abschluss der Studie</p> <p>a) Berechnung von RR und zugehörigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach CHE-Subtyp (hyperkeratotisch/nicht-hyperkeratotisch).</p> <p>b) Nicht berechenbar, da im Delgocitinib-Arm keine psychiatrischen Erkrankungen aufgetreten sind.</p> <p>DLQI 0/1: Dermatology Life Quality Index von 0 oder 1 Punkt(en), entspricht einer nicht beeinträchtigten Lebensqualität; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life Group Five Dimensions; FAS: Full Analysis Set; HECSI-75: Verbesserung des Hand Eczema Severity Index um 75 % im Vergleich zu Baseline; HEIS: Hand Eczema Impact Scale; IGA-CHE: Investigator's Global Assessment of Chronic Hand Eczema; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität wurde anhand der patientenrelevanten Endpunkte „HECSI“ (Hand Eczema Severity Index), „IGA-CHE“ (Investigator's Global Assessment of Chronic Hand Eczema) und der visuellen Analogskala des EQ-5D („EQ-5D-VAS“) bewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Endpunkte „HECSI“ und „IGA-CHE“ lag jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Delgocitinib gegenüber Alitretinoin vor:

- Eine Reduktion des HECSI-Baseline-Werts um 75 % erreichten 67,5 % der Patienten im Delgocitinib-Arm gegenüber 46,4 % der Patienten im Alitretinoin-Arm (RR [95%-KI] = 1,5 [1,24; 1,70]; $p < 0,0001$)
- Eine Reduktion der Krankheitsschwere bis hin zu einer erscheinungsfreien bzw. fast erscheinungsfreien Haut (IGA-CHE-Behandlungserfolg, IGA-CHE-Wert ≤ 1) erreichten 30,8 % der Patienten im Delgocitinib-Arm gegenüber 21,3 % der Patienten im Alitretinoin-Arm (RR [95%-KI] = 1,4 [1,07; 1,95]; $p = 0,0160$)

Diese Vorteile zeigten sich auch in den jeweiligen Sensitivitäts- und Zusatzanalysen. Neben dem häufigeren Ansprechen profitierten Patienten im Delgocitinib-Arm auch in der Zeit bis zum erstmaligen Erreichen des HECSI-75 (HR [95%-KI] = 1,35 [1,11; 1,65]; $p = 0,0029$) bzw. IGA-CHE-Behandlungserfolg (HR [95%-KI] = 1,39 [1,07; 1,81]; $p = 0,0139$) und erreichten auch über den Studienverlauf hinweg an mehr Tagen eine stark verringerte Krankheitsschwere im Sinne des HECSI-75 (mittlere Differenz [95%-KI] = 19,44 [9,01; 29,86]; $p = 0,0003$). Der Behandlungsunterschied für die EQ-5D-VAS war nicht statistisch signifikant, zeigte jedoch einen numerischen Vorteil für Delgocitinib. Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten im Alitretinoin-Arm werden die Ergebnisse des HESD nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Delgocitinib herangezogen. Nichtsdestotrotz wurde unter Delgocitinib eine starke Linderung typischer CHE-Symptome im HESD beobachtet. Insbesondere bei den Symptomen Juckreiz und Schmerzen zeigte Delgocitinib bei über 50 % der Patienten eine bewertungsrelevante Verbesserung.

In den unterstützend dargestellten Studien DELTA 1 und DELTA 2 zeigte Delgocitinib für die Endpunkte „HECSI“ und „IGA-CHE“ starke und konsistente Effekte. Diese signifikanten Vorteile im Erreichen des HECSI-75 bzw. IGA-CHE-Behandlungserfolg bestehen sowohl bei mittelschwerem als auch schwerem CHE (siehe Subgruppenanalysen in Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Ergebnisse der Studie DELTA FORCE bei Patienten mit schwerem CHE können daher auch auf Patienten mit mittelschwerem CHE übertragen werden.

Die Reduktion des HECSI und des IGA-CHE stellen objektive Bewertungen der Reduktion der Schwere und des Ausmaßes der Ekzempläsionen dar und bilden somit ein primäres, patientenrelevantes Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet ab. Die Verringerung der Krankheitsschwere durch Delgocitinib im Vergleich zu Alitretinoin bedeutet eine spürbare Linderung der Erkrankung und stellt eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Delgocitinib gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der patientenrelevanten Endpunkte „DLQI“ und „HEIS“ bewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sowohl für den Endpunkt „DLQI“ als auch „HEIS“ wurden statistisch signifikante Vorteile von Delgocitinib gegenüber Alitretinoin beobachtet:

- Eine Reduktion des DLQI-Baseline-Werts bis hin zu einer nicht beeinträchtigten Lebensqualität (DLQI 0/1) erreichten 30,0 % der Patienten im Delgocitinib-Arm gegenüber 17,8 % der Patienten im Alitretinoin-Arm (RR [95%-KI] = 1,7 [1,22; 2,34]; p = 0,0013)
- Eine Reduktion des HEIS-Gesamtscores um $\geq 1,5$ Punkte erreichten 49,7 % der Patienten im Delgocitinib-Arm gegenüber 38,8 % der Patienten im Alitretinoin-Arm (RR [95%-KI] = 1,3 [1,02; 1,60]; p = 0,0280).

Diese Vorteile spiegelten sich auch in den jeweiligen Sensitivitäts- und Zusatzanalysen wider. Neben dem häufigeren Ansprechen profitierten Patienten im Delgocitinib-Arm in der Zeit bis zum erstmaligen Erreichen des DLQI 0/1 (HR [95%-KI] = 1,39 [1,07; 1,82]; p = 0,0148) und wurden auch über den Studienverlauf hinweg an mehr Tagen nicht mehr in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (mittlere Differenz [95%-KI] = 15,40 [6,90; 23,90]; p = 0,0004). Neben der Analyse des DLQI 0/1 bestätigte die Auswertung zur mittleren Differenz des DLQI (MMRM) die signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität durch Delgocitinib (Hedges' g [95%-KI] -0,50 [-0,69; -0,32]). Analog zu dieser umfassenden Verbesserung des DLQI zeigt sich die starke Verbesserung der Lebensqualität unter Delgocitinib neben der Hauptanalyse auch bei der mittleren Differenz (MMRM) des HEIS-Gesamtscores und dessen Einzeldomänen. Patienten im Delgocitinib-Arm erreichten eine signifikante und klinisch relevante Reduktion des HEIS im Vergleich zu Baseline gegenüber den Patienten im Alitretinoin-Arm (Hedges' g [95%-KI] = -0,58 [-0,76; -0,39]). Diese Verbesserung der Lebensqualität spiegelt sich in allen Domänen des HEIS (Alltagskompetenz, Scham aufgrund des Aussehens der Hände, Frustration über das CHE, Schlaf, Arbeit und körperliche Funktionsfähigkeit) im Sinne von signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen von Delgocitinib gegenüber der zVT wider. Die Vorteile im DLQI und HEIS zeigen, dass die stark verringerte Krankheitschwere durch Delgocitinib auch zu einer patientenrelevanten Verbesserung der Lebensqualität führt. Diese Verbesserung der Lebensqualität wird bereits ab Woche 1 der Behandlung ersichtlich und bleibt während der gesamten Studiendauer erhalten.

In den unterstützend dargestellten Studien DELTA 1 und DELTA 2 zeigte Delgocitinib für die Endpunkte „DLQI“ und „HEIS“ starke und konsistente Effekte. Diese signifikanten Vorteile im Erreichen des DLQI 0/1 bzw. einer Reduktion des HEIS-Gesamtscores um $\geq 1,5$ Punkte bestehen sowohl bei mittelschwerem als auch schwerem CHE (siehe Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Ergebnisse der Studie DELTA FORCE bei Patienten mit schwerem CHE können daher auch auf Patienten mit mittelschwerem CHE übertragen werden.

Die Reduktion des DLQI und HEIS stellen subjektive Bewertungen des Einflusses von CHE auf die Lebensqualität dar und bewerten somit ein primäres, patientenrelevantes Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Delgocitinib gegenüber der zVT.

Sicherheit

Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Sicherheit wurde anhand des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE) bewertet.

Die unterstützend dargestellten Studien DELTA 1 und DELTA 2 bestätigen bereits die sehr gute Verträglichkeit von Delgocitinib. So zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von UE zwischen der Behandlung mit Delgocitinib und der Wirkstoff-freien Formulierung von Anzupgo[®] (Vehikel). Weiterhin zeigte sich die Formulierung selbst als sehr gut verträglich. Für Anzupgo[®] bestehen keine Hinweise auf Photo-toxizitäten/-allergien oder Hautatrophie und lokale Hautreaktionen (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) traten nur bei 2,5 % der Patienten auf.

Delgocitinib wird im Gegensatz zu den Arzneimitteln der zVT – Alitretinoin, Abrocitinib, Dupilumab oder Upadacitinib – topisch angewendet. Bei Anwendung von Delgocitinib 20 mg/g Creme (Anzupgo[®]) wird nur eine minimale systemische Exposition beobachtet, sodass keine systemischen Nebenwirkungen zu erwarten sind. Selbst eine Schwangerschaft stellt für Anzupgo[®] keine Kontraindikation dar, wie auch die Anwendung während der Stillzeit. Demgegenüber bestehen bei den zVT-Arzneimitteln Alitretinoin, Abrocitinib und Upadacitinib relevante Kontraindikationen und es werden teils schwere/schwerwiegende oder zum Therapieabbruch führende UE beobachtet.

Neben diesen offensichtlichen Vorteilen von Delgocitinib werden für die Bewertung des Zusatznutzens die in der Studie DELTA FORCE beobachteten Verträglichkeitsunterschiede von Delgocitinib gegenüber Alitretinoin herangezogen. Diese bestätigen anhand statistisch signifikanter Vorteile das gute Sicherheitsprofil von Delgocitinib:

- Verringerung des Auftretens jeglicher UE (RR [95%-KI] = 0,65 [0,56; 0,75]; $p < 0,0001$) einschließlich der Vermeidung von UE der patientenrelevanten SOC Augenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie der PT Übelkeit, Harnwegsinfektion und Kopfschmerzen im überwiegend beträchtlichen Ausmaß
- Verringerung des Auftretens von UE vom Schweregrad „schwer“ (RR [95%-KI] = 0,30 [0,10; 0,86]; $p = 0,0176$)
- Verringerung von Therapieabbrüchen aufgrund von UE (RR [95%-KI] = 0,12 [0,04; 0,38]; $p < 0,0001$)

Bezüglich schwerwiegender UE (SUE) zeigte sich unter Delgocitinib ein numerischer Vorteil. Dieser wird aufgrund fehlender statistischer Signifikanz nicht für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Vorteile von Delgocitinib in den Gesamtraten der UE sowie einzelnen SOC/PT der Studie DELTA FORCE auf Patienten mit mittelschwerem CHE bestätigen die Studien DELTA 1 und DELTA 2 die gute Verträglichkeit von Delgocitinib sowohl für mittelschwer als auch für schwer erkrankte Patienten (vgl. Subgruppenanalysen zur Krankheitsschwere in Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Ergebnisse der Studie DELTA FORCE bei Patienten mit schwerem CHE, können daher auch auf Patienten mit mittelschwerem CHE übertragen werden.

Mit der bedeutsamen Vermeidung von (schweren) UE bzw. Therapieabbrüchen aufgrund von UE liegt für Delgocitinib ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT vor.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das CHE ist eine multifaktorielle, fluktuierende, chronisch-entzündliche Hauterkrankung der Hände und Handgelenke. Die Hauterkrankung äußert sich klinisch typischerweise durch Erythem, Ödeme, Bläschen und Nässen bis hin zur Schuppung, Lichenifikation, Hyperkeratose

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und Fissuren. Zu den Hauptsymptomen gehören Juckreiz und Schmerzen. Neben den offensichtlichen dermatologischen Manifestationen führt CHE zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität. Die Erkrankung ist stark beeinträchtigend und kann bis zur Arbeitsunfähigkeit und zur Berufsaufgabe führen. Zudem ist die Krankheit häufig durch wiederkehrende Schübe und eine dementsprechend schlechte Prognose gekennzeichnet. CHE hat damit für Betroffene erhebliche und langanhaltende negative Auswirkungen.

Anzupgo® (20 mg/g Delgocitinib Creme) ist das erste explizit für CHE zugelassene topische Arzneimittel und das erste Arzneimittel für Patienten mit mittelschwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind. Bisher stand diesen Patienten nur der Off-Label-Einsatz von Alitretinoin oder im Falle von atopischem CHE die kontinuierliche Systemtherapie mit Biologika (Anti-IL-4/IL-13- bzw. Anti-IL-13-Antikörpern) und JAK-Inhibitoren, die zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen sind, zur Verfügung.

Die Studien DELTA FORCE, DELTA 1 und DELTA 2 untersuchen als RCT der Evidenzstufe 1b die Wirksamkeit und Sicherheit von Delgocitinib im Vergleich mit der zVT bzw. Vehikel. Der Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie DELTA FORCE an Patienten mit schwerem CHE. Da es keine Hinweise gibt, dass sich mittelschweres und schweres CHE pathophysiologisch unterscheiden und die Daten der beiden Phase-3-Studien DELTA 1 und DELTA 2 ein vergleichbares Therapieansprechen bei mittelschwerem und schwerem CHE belegen, können die beobachteten Effekte der Studie DELTA FORCE und somit auch der Zusatznutzen auf Patienten mit mittelschwerem CHE übertragen werden. Aufgrund des teilverblindeten Studiendesigns der Studie DELTA FORCE besteht endpunktabhängig eine unterschiedlich hohe Ergebnissicherheit. Für die Endpunkte „HECSI“ und „IGA-CHE“, die durch verblindete Prüfarzte erhoben wurden, sowie die Auswertungen zu SUE bzw. UE vom Schweregrad „schwer“ und Mortalität, die jeweils objektive Endpunkte darstellen, die frei von subjektiver Beeinflussung erfasst werden, kann ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund der großen und konsistenten Effekte innerhalb der Studien DELTA FORCE, DELTA 1 und DELTA 2 wird auch für die Ergebnisübertragung auf Patienten mit mittelschwerem CHE eine ausreichend hohe Ergebnissicherheit angenommen um Aussagen zum Zusatznutzen von Delgocitinib zu treffen. In der Gesamtbetrachtung wird daher abgeleitet, dass mindestens ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Delgocitinib vorliegt.

Der Zusatznutzen von Delgocitinib beruht auf einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung durch die Verringerung der Krankheitsschwere, der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer bedeutsamen Vermeidung von (schweren) Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen durch Delgocitinib. Zudem bestehen mit der expliziten Zulassung einschließlich aller CHE-Subtypen, keinen relevanten Gegenanzeigen in der Therapie und der Anwendung nach Bedarf weitere, therapierelevante Vorteile. Zusammenfassend ergibt sich hieraus mindestens ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Delgocitinib gegenüber der zVT.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

Demnach besteht die Zielpopulation von Delgocitinib grundsätzlich aus Patienten, die folgende Charakteristika aufweisen:

- Die Patienten sind mindestens 18 Jahre alt.
- Die Patienten haben ein CHE vom Schweregrad mittelschwer bis schwer.
- Die Patienten konnten mit topischen Kortikosteroiden nicht ausreichend behandelt werden oder sind für die Behandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht geeignet.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

CHE ist eine stark belastende Erkrankung der Haut, die sich aufgrund der offensichtlichen dermatologischen Manifestationen negativ auf die psychische Gesundheit, das Sexualleben und die Berufsausübung der Patienten auswirkt. Die Beeinträchtigungen durch die Hautsymptome können bis zur Arbeitsunfähigkeit und zur Berufsaufgabe führen. Entsprechend ist das CHE auch als Berufskrankheit anerkannt (BK 5101). Durch wiederkehrende Schübe, einen Mangel an Therapieoptionen und eine dementsprechend schlechte Prognose hat CHE für Betroffene erhebliche und langanhaltende negative Auswirkungen. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität steigt hierbei mit zunehmender Schwere der Erkrankung. Die Lebensqualität ist bei CHE vergleichbar stark beeinträchtigt wie in anderen belastenden dermatologischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erkrankungen, wie atopischer Dermatitis und Psoriasis. Aufgrund der für die Umwelt sichtbaren, entstellenden Hautveränderungen sind Handekzeme häufig mit Scham verbunden und führen in vielen Fällen zu Angststörungen, Depressionen bis hin zu Selbstmordgedanken. Für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE ist der Leidensdruck somit aufgrund der schweren klinischen Symptomatik, der Chronizität der Erkrankung und der durch die Krankheit verursachten Einschränkungen besonders groß.

Anzupgo® (20 mg/g Delgocitinib Creme) ist das erste explizit für CHE zugelassene topische Arzneimittel und das erste zugelassene Arzneimittel überhaupt für Patienten mit mittelschwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind. Bisher standen für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE bisher nur wenige und mit Einschränkungen verbundene Therapieoptionen zur Verfügung. Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, also erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, stehen demnach laut Leitlinie Alitretinoin, Ciclosporin (bei atopischen Handekzemen), systemische Kortikosteroide (nur kurzfristig im Rahmen eines Behandlungsplans), Anti-IL-4/IL-13- und Anti-IL-13-Antikörper (bei atopischen Handekzemen) oder systemische JAK-Inhibitoren (bei atopischen Handekzemen) und UV-Therapie zur Verfügung. Laut der aktuellen deutschen Leitlinie ist eine individualisierte Therapie zur Behandlung des CHE – die beispielsweise die Ätiologie und Morphologie des CHE bei der Therapieentscheidung berücksichtigt – derzeit noch nicht möglich, sondern stellt einen Schwerpunkt für zukünftige Forschung dar.

Zur Behandlung von Patienten mit CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, werden in der aktuellen Leitlinie ausschließlich Basistherapeutika (Hautpflegemittel) und Alitretinoin mit hoher Empfehlungsstärke („soll“) empfohlen. Diese Empfehlung gilt übergreifend für alle CHE-Subtypen und sowohl für mittelschweres als auch für schweres CHE. Für die Behandlung von CHE mit Biologika (Dupilumab, Tralokinumab) und JAK-Inhibitoren (Abrocitinib, Baricitinib, Upadacitinib) wird auf die S3-Leitlinie zur atopischen Dermatitis verwiesen. Die genannten Biologika und JAK-Inhibitoren werden hierin mit hoher Empfehlungsstärke („soll“) empfohlen. Bezüglich der Anwendung bei atopischen Handekzemen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab, Abrocitinib und Upadacitinib bereits in klinischen Studien untersucht und belegt. Allerdings berücksichtigt eine kontinuierliche Systemtherapie nicht den fluktuierenden Verlauf der Erkrankung. Weiterhin bestehen bei diesen Wirkstoffen zum Teil relevante Gegenanzeigen und es werden teils stark belastende Nebenwirkungen beobachtet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind topische Kortikosteroide bereits nicht ausreichend oder nicht geeignet. Auch die Anwendung von höherpotenten topischen Kortikosteroiden stellt für die betroffenen Patienten keine Therapieoption dar, da die Behandlung des CHE mit topischen Kortikosteroiden häufig von starken Nebenwirkungen begleitet wird, die eine weitere Behandlung mit höherpotenten topischen Kortikosteroiden verhindern. Von topischen Calcineurininhibitoren, die nur für die Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen sind und in der deutschen Leitlinie nur mit geringerer Empfehlungsstärke und unter Einschränkungen empfohlen werden, ist eine maximal vergleichbare Wirksamkeit gegenüber

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

topischen Kortikosteroiden zu erwarten. Die Behandlung mit topischen Calcineurininhibitoren stellt daher ebenso wie die Anwendung (höherpotenter) topischer Kortikosteroide keine Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Alitretinoin, der bisher einzige explizit zugelassene Wirkstoff bei schwerem CHE, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht, weist große Einschränkungen hinsichtlich Gegenanzeigen, Verträglichkeit und damit einhergehend der Therapietreue auf. Biologika, Ciclosporin und systemische JAK-Inhibitoren sind nur für Patienten mit atopischem CHE zugelassen und stellen als kontinuierliche Therapien eine zusätzliche Belastung für die Patienten dar. Systemische Kortikosteroide und UV-Therapien können nur kurzfristig angewendet werden und berücksichtigen somit nicht die Chronizität des CHE. Weiterhin sind sie mit starken Nebenwirkungen verbunden.

Es besteht somit ein hoher therapeutischer Bedarf an zugelassenen Therapien – insbesondere für mittelschwer erkrankte CHE-Patienten –, die die beeinträchtigenden Symptome schnell lindern, mit einem einfachen und bedarfsgerechtem Anwendungsschema den fluktuierenden Verlauf der Erkrankung berücksichtigen, eine gute Verträglichkeit aufweisen sowie ohne Einschränkungen bei allen Patienten angewendet werden können.

Delgocitinib deckt als neuartige CHE-spezifische Therapie den bisher bestehenden therapeutischen Bedarf

Delgocitinib ist der erste zugelassene Pan-JAK-Inhibitor zur topischen Anwendung. Mit der Multizytokin-Inhibition über mehrere JAKs erreicht Delgocitinib trotz der Heterogenität der Erkrankung und den unterschiedlichen für CHE relevanten Signalkaskaden alle wichtigen Therapieziele im Anwendungsgebiet der CHE unter Beibehaltung einer sehr guten Verträglichkeit. In einem umfangreichen klinischen Studienprogramm zeigte Delgocitinib hierzu insbesondere:

- eine **Reduktion der Schwere und des Ausmaßes der Ekzempläsionen** in den objektiven Bewertungen gemäß HECSI und IGA-CHE
- eine damit einhergehende **Verbesserung in der subjektiven Bewertung der gesundheitsspezifischen Lebensqualität** mittels DLQI und HEIS
- ein **Sicherheitsprofil auf Niveau des Vehikels bzw. eine bedeutsame Vermeidung von (schweren) Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen** durch Delgocitinib

Im direkten Vergleich mit Alitretinoin zeigte Delgocitinib sowohl eine überlegene Wirksamkeit als auch ein besseres Sicherheitsprofil. So erreichten Patienten in der Studie DELTA FORCE unter Delgocitinib signifikant häufiger eine patientenrelevante Reduktion des HECSI-Baseline-Werts um 75 % bzw. eine Reduktion der Krankheitsschwere bis hin zu einer erscheinungsfreien bzw. fast erscheinungsfreien Haut (IGA-CHE-Behandlungserfolg), eine nicht mehr beeinträchtigte Lebensqualität (DLQI 0/1) und eine Reduktion des HEIS-Gesamtscores um $\geq 1,5$ Punkte als Patienten unter Alitretinoin (siehe Modul 4A). Hinsichtlich Sicherheit zeigte sich in den Vehikel-kontrollierten Studien DELTA 1 und DELTA 2 zwischen den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsarmen kein signifikanter Unterschied im Auftreten von UE und im Vergleich mit Alitretinoin traten unter Delgocitinib signifikant weniger Nebenwirkungen (auch schwere Nebenwirkungen) und Therapieabbrüche auf. Die Verbesserung der Hautsymptome und der Lebensqualität unter Delgocitinib wird bereits in der ersten Woche der Behandlung ersichtlich und bleibt während der gesamten Behandlungsdauer erhalten. Patienten mit erscheinungsfreier oder fast erscheinungsfreier Haut sollten die Therapie absetzen und erst bei erneutem Auftreten von Symptomen des CHE (beginnender Schub) wiederaufnehmen. Es ergeben sich somit therapiefreie Intervalle, die die alltägliche Belastung der Patienten durch eine notwendige Therapie weiter reduzieren und so die Adhärenz bzw. Persistenz der Behandlung weiter steigern. Erstmalig steht mit Delgocitinib somit eine Therapie zur Verfügung, die mit einem einfachen Anwendungsschema nach Bedarf sowohl die Chronizität der Erkrankung als auch den fluktuierenden Verlauf des CHE berücksichtigt. Weiterhin bestehen neben der Überempfindlichkeit gegen Delgocitinib oder sonstigen Bestandteilen von Anzupgo® keine Gegenanzeigen. Delgocitinib weist somit im Gegensatz zu Alitretinoin – dem einzigen anderen explizit bei CHE zugelassenem Wirkstoff – keine relevanten Einschränkungen in der Therapie auf.

Mit der expliziten Zulassung von Delgocitinib für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE einschließlich aller Subtypen werden Limitationen der bisher verfügbaren Therapien adäquat adressiert und der derzeitige notwendige Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung reduziert. Zusammen mit der starken Wirksamkeit und sehr guten Verträglichkeit deckt Delgocitinib somit den bisher bestehenden therapeutischen Bedarf.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	159.004–200.037
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Beträchtlich	159.004–200.037
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	1.798,20 € – 6.563,43 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Alitretinoin (Toctino [®])	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	2.0007,12 € – 8.323,71 € ^b
		Alitretinoin (Alitrederm [®])	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	1.458,36 € – 6.856,83 € ^b
		Dupilumab (Dupixent [®])	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE (Subtyp atopisches Handekzem), bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	16.036,14 €
		Upadacitinib (Rinvoq [®])	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE (Subtyp atopisches Handekzem), bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	14.520,88 € – 18.457,97 €
		Abrocitinib (Cibinqo [®])	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE (Subtyp atopisches Handekzem), bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	16.508,24 € – 19.247,75 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Bei der Behandlung mit Alitretinoin fallen bei Frauen im gebärfähigen Alter zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm an. Die Kosten für das Schwangerschaftsverhütungsprogramm fallen nur für weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter an. Aus diesem Grund werden die Kosten des Schwangerschaftsverhütungsprogramms nur für die obere Grenze der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.