

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Delgocitinib (Anzupgo[®])

LEO Pharma GmbH

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	76
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anteil der Teilnehmer mit ärztlich diagnostizierter CHE-Diagnose je Altersgruppe	28
Tabelle 3-2: Prognose zur Entwicklung der erwachsenen Patienten mit CHE, basierend auf einer stabilen Prävalenz.....	29
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-4: Schweregrad der CHE-Patienten mit ärztlich diagnostizierter Diagnose nach CHECK	31
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-10: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	63
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	65
Tabelle 3-15: Maßnahmen zur Risikominimierung	75
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Stufenschema Therapie des Handekzems.....	19
Abbildung 3-2: Herleitung der Zielpopulation von Delgocitinib.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCG	Bacille-Calmette-Guérin
BK	Berufskrankheit
BSG	Bundessozialgericht
CCL	CC-Chemokin-Ligand
CHE	Chronisches Handekzem
CHECK	Chronic Hand Eczema Prevalence, Care, And Knowledge Of Real-Life Burden
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTLA	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein
CXCL	C-X-C Motif Chemokine Ligand
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FLG	Filaggrin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE-Bund	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
HECSI	Hand Eczema Severity Index
HEIS	Hand Eczema Impact Scale
IFN	Interferon
IGA	Investigator's Global Assessment
IgE	Immunglobulin-E

IL	Interleukin
IU	International Unit
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
NB-UVB	Schmalspektrum-UV-B
NMSC	Nichtmelanozytärer Hautkrebs
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PUVA	Psoralen plus UV-A
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonukleinsäure
RWEAL	Real-World Treatment & Management Of Chronic Hand Eczema In Clinical Practice
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
STROSA	Standardized Reporting Of Secondary data Analyses
TCS	Topische Kortikosteroide
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	Ultraviolettstrahlung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Delgocitinib (Anzupgo[®]) ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten¹ mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem (CHE), bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind [1]. Mit dieser Zulassung steht dementsprechend erstmalig ein Arzneimittel für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE einschließlich aller Subtypen zur Verfügung. Für den Großteil der Patienten im Anwendungsgebiet stellt Anzupgo[®] damit die einzige spezifisch zugelassene Therapieoption dar. Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und der Verfahrensordnung des G-BA kann daher auch eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt werden.

Die zVT für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, für die eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, lautet:

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

In der in Modul 4A beschriebenen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) DELTA FORCE wird die zVT mit Alitretinoin umgesetzt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 [2].²

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine

¹ Aus Gründen der Prägnanz und einfacheren Lesbarkeit im Rahmen der Darstellung von komplexen medizinischen Sachverhalten und Studienergebnissen wird innerhalb des vorliegenden Moduls das generische Maskulin verwendet. Selbstverständlich werden dabei jedoch Personen aller Geschlechter gleichberechtigt angesprochen.

² Der G-BA hat die zVT von Delgocitinib bestimmt für die „Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischen Handekzem (CHE), die auf topische Kortikosteroide unzureichend angesprochen haben oder für die eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht angezeigt ist“.

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Bestimmung der zVT durch den G-BA erfolgte anhand der Kriterien 1–4 gemäß § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA. Gemäß § 6 Absatz 2 der AM-NutzenV 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 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:

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

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 [3-5]. 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 [6]. 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 [7-12]. Entsprechend wird die Behandlung von CHE mit Biologika und JAK-Inhibitoren in der deutschen S2k-Leitlinie empfohlen [6]. 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 [13].

Da Delgocitinib nur bei Patienten eingesetzt wird, bei denen topische Kortikosteroide (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 [6].

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 zweckmäßige Vergleichstherapie 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.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Delgocitinib wurde der aktuellen Fachinformation entnommen. Die Informationen zur Festlegung der zVT und relevanten Leitlinien entstammen der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2023. Informationen zu bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen wurden der Website des G-BA entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. LEO Pharma A/S (2024): Anzupgo® 20 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 08.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-176.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Abrocitinib (Atopische Dermatitis). [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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): Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5283/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_BAnz.pdf.
6. Bauer A, et al. (2023): S2k-Leitlinie Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-053>.
7. Simpson EL, Rahawi K, Hu X, Chu AD, Nduaka C, Jazayeri S, et al. (2023): Effect of upadacitinib on atopic hand eczema in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from two randomized phase 3 trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 37(9):1863-70.
8. Bissonnette R, Worm M, Shi VY, Zhang F, Chan G, Bratt TA, et al. (2022): Abstract N°: 1381 Efficacy of Abrocitinib and Dupilumab on Chronic Hand Eczema in Patients

- With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results From the Phase 3 JADE DARE Study. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://drive.google.com/file/d/1RDr_SbOG4g44SoYYP2OHusvT5SsD9Efj/view.
9. Voorberg AN, Kamphuis E, Christoffers WA, Schuttelaar MLA (2023): Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic hand eczema with inadequate response or intolerance to alitretinoin: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb proof-of-concept study. *Br J Dermatol*; 189(4):400-9.
 10. Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA (2019): Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol*; 46(8):680-5.
 11. Paganini C, Maffei V, Vellucci L, Talamonti M, Petruzzellis A, Le Pera L, et al. (2024): Efficacy and Safety of Dupilumab in the Treatment of Hand Eczema: A Retrospective Study. *J Clin Med*; 13(7):1876.
 12. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L, Kamsteeg M, Haeck I, Van Lynden-van Nes AMT, et al. (2024): Real-world Experience of Abrocitinib Treatment in Patients with Atopic Dermatitis and Hand Eczema: Up to 28-week Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol*; 104:adv19454.
 13. European Medicines Agency (EMA) (2023): EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_en-0.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition

Handekzeme sind entzündliche Erkrankungen der Haut im Bereich der Hände und/oder der Handgelenke. Ein akutes Handekzem ist definiert als Ekzem bzw. Dermatitis an den Händen, das/die weniger als 3 Monate andauert oder nicht öfter als einmal pro Jahr auftritt. Ein chronisches Handekzem (CHE) beschreibt dementsprechend ein Ekzem bzw. eine Dermatitis an den Händen, das/die länger als 3 Monate andauert oder mindestens zweimal pro Jahr auftritt.

Symptome und Verlauf

Während im akuten Stadium von Handekzemen v. a. Erytheme, Ödeme, Nässen, Krusten, Papeln und Bläschen/Bullae auftreten, ist das CHE durch Lichenifikation, Schuppung, Hyperkeratosen, Fissuren und Rhagaden gekennzeichnet, die von subjektiven Symptomen, wie Juckreiz, Schmerzen, Brennen und Stechen begleitet werden. Insbesondere der Juckreiz und die Schmerzen können zu Schlafstörungen und zum Rückzug aus sozialen Aktivitäten wie Sport oder der Vermeidung manueller Tätigkeiten führen. Der Einfluss der Symptome auf einzelne Patienten ist jedoch vielfältig und auch das kosmetische Erscheinungsbild sowie eine daraus folgende Stigmatisierung können einschneidende Folgen des CHE sein.

Ist zu Beginn der Erkrankung eine große Fläche betroffen, deutet dies auf eine schlechte Prognose hin [1]. Weitere wichtige Faktoren, die sich ungünstig auf die Prognose auswirken, also auf ein längeres Fortbestehen der Erkrankung hindeuten, sind ein jüngeres Alter bei erstem Auftreten eines Handekzems und Lebensstilfaktoren wie Nikotinkonsum [2-4]. In einer 15-jährigen Follow-Up-Studie litten 12 % der Patienten kontinuierlich an Handekzemen und 44 % der Patienten berichteten über Symptome im Vorjahr [2]. Bei Untersuchung des Verlaufs berufsbedingter Handekzeme berichteten nach einer Follow-Up-Zeit von 5 Jahren nur 19 % von einer vollständigen Abheilung [3]. Ein CHE kann somit über viele Jahre andauern. Da die vollständige funktionelle Wiederherstellung der epidermalen Barrierefunktion nach Abklingen eines Ekzems über mehrere Wochen oder Monate andauern kann und auch die längerfristige Therapie mit TCS die Hautbarriere negativ beeinflussen kann, ist ein erneutes Wiederauftreten eines Handekzems durch erneute Exposition der Haut mit Irritantien und/oder Allergenen begünstigt [5]. Dies führt einerseits zu einer fluktuierenden Erkrankung mit Schüben, in denen sich die Erkrankung verschlimmert [6, 7]. Andererseits kommt es im Verlauf eines CHE daher

häufig auch zu Mischformen bzw. können sich die Subtypen (Ätiologien und Morphen) im Laufe der Zeit auch ändern [8-11].

Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch wird die Klassifikation gemäß der deutschen Leitlinie in 4 Subtypen empfohlen [5]:

- hyperkeratotisches Handekzem
- akut rezidivierendes vesikuläres Handekzem
- nummuläres Handekzem
- Pulpitis (Fingerkuppen-Ekzem)

Diese klinische Einteilung spiegelt sich allerdings nicht in der Ätiologie der Krankheit wider, sodass sich die Morphologie im Verlauf der Erkrankung bei gleicher Ätiologie verändern kann.

Hyperkeratotisches Handekzem

Das hyperkeratotische Handekzem ist durch eine scharf begrenzte Verdickung der Hornhaut an den Handflächen gekennzeichnet, die häufig mit Rhagaden einhergeht, aber keine Bläschen aufweist [5]. Das hyperkeratotische Handekzem kann daher sehr schmerzhaft sein, geht in der Regel allerdings nur mit wenig Juckreiz einher. Das hyperkeratotische Handekzem tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen und es wurde ein Zusammenhang mit Nikotinkonsum festgestellt, der stärker zu sein scheint als bei den anderen Subtypen [12]. Als schwierige Differentialdiagnose gilt die Psoriasis palmoplantaris, die nicht nur klinisch, sondern auch dermatohistologisch schwer abgegrenzt werden kann.

Akut rezidivierendes vesikuläres Handekzem

Das akut rezidivierende vesikuläre Handekzem (früher auch als dyshidrotisches Handekzem oder Pompholyx bezeichnet) ist schlecht charakterisiert [5]. Es handelt sich um ein wiederkehrendes Ekzem mit vesikulären Eruptionen, die mehrere Wochen andauern, ohne dass ein Nachweis für eine relevante Kontaktallergie oder Irritanzenexposition vorliegt. Dabei treten Juckempfindungen unter Beteiligung der Finger und Handinnenflächen auf [13].

Nummuläres Handekzem

Das nummuläre Ekzem ist durch münzförmig umschriebene, zum Teil stark juckende Läsionen gekennzeichnet, die meistens auf dem Handrücken auftreten [5]. Ein wesentlicher Anteil der Patienten weist ein allergisches Kontaktekzem auf, bei denen häufig Formaldehyd als Auslöser des Ekzems gilt [14].

Pulpitis (Fingerkuppen-Ekzem)

Die Pulpitis ist ein auf die Fingerkuppen beschränktes Ekzem, das teilweise mit Rissen in der Haut einhergeht [5]. Das Pulpitis-Handekzem kann daher sehr schmerzhaft sein, weist in der Regel allerdings nur wenig Juckreiz auf. Häufig liegt eine chronische Hautirritation als Ursache

vor, es kann aber auch im Zusammenhang mit einer atopischen Dermatitis oder einem allergischen Kontaktekzem auftreten [13].

Ätiologien und Pathogenese

CHE kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden. Die häufigsten Ursachen umfassen den übermäßigen Kontakt mit Wasser und Reizstoffen, Kontaktallergien und eine atopische Diathese [15]. Diese Faktoren können einzeln oder in Kombination auftreten und die Symptome des Handekzems verschlimmern. Als heterogene Erkrankung ist auch die Ätiologie des CHE multifaktoriell und es ist teilweise nicht möglich einen eindeutigen ätiologischen Subtyp zu bestimmen, bzw. liegt häufig auch mehr als ein ätiologischer Faktor vor. Mit initialer Beeinträchtigung der Hautbarriere können im Verlauf der Erkrankung auch andere Allergene oder Irritantien erleichtert die Haut penetrieren und zu einer lokalen Immunreaktion führen.

Neben der oben beschriebenen klinischen Einteilung des CHE, wird auch die Klassifikation nach ätiologischen Subtypen empfohlen. Zwischen den ätiologischen und oben beschriebenen klinischen Subtypen konnte bisher kein konsistenter Zusammenhang festgestellt werden und etwa 20 % der Handekzeme können ätiologisch nicht klassifiziert werden [10, 16]. Die ätiologische Klassifikation geschieht vornehmlich in 3 Subtypen:

- atopisches Handekzem
- irritatives Kontaktekzem
- allergisches Kontaktekzem

Neben diesen drei Hauptsubtypen werden durch die Proteinkontaktdermatitis (mit und ohne Kontakturtikaria) seltene Handekzeme bei Patienten mit Exposition gegenüber Proteinen (in Lebensmitteln, Latex und anderem biologischem Material) beschrieben, für die ein positiver Pricktest vorliegt oder eine spezifische IgE-Erhöhung nachgewiesen wurde [5]. Der Großteil der Patienten mit Kontakturtikaria weist ebenso atopische Symptome auf.

Es wurden noch keine Biomarker identifiziert, die eine Unterscheidung zwischen den ätiologischen Subtypen ermöglichen [17]. Dennoch besitzt jede Ätiologie eine einzigartige Immunsignatur, die für eine wirksame Behandlung der Erkrankung idealerweise adressiert werden sollte. Die unterschiedlichen Immunprofile, je nach Ätiologie des CHE, unterstreichen die vielfältige Ausprägung des CHE. Nichtsdestotrotz zeigt sich über die einzelnen Immunprofile hinweg bei allen CHE-Subtypen eine Beteiligung des JAK/STAT-Signalwegs in der Entstehung und Aufrechterhaltung des CHE mittels Entzündungsreaktionen vom T-Helfer-(Th-)1-, Th2-, Th17- und Th22-Typ. Im Folgenden wird die Pathogenese und das zugehörige Immunprofil der drei ätiologischen Hauptsubtypen beschrieben.

Atopisches Handekzem

Das atopische Handekzem ist mit über 50 % der am häufigsten auftretende Subtyp [18]. Darüber hinaus ist atopische Dermatitis der wichtigste Risikofaktor für CHE, und bis zur Hälfte der Patienten mit CHE leiden an anderen atopischen Erkrankungen, darunter Asthma,

allergische Rhinitis, erhöhte Immunglobulin-E-(IgE-)Werte und atopische Dermatitis [19, 20]. Atopische Handekzeme weisen, wie andere atopische Erkrankungen, ein Th2/Th22-Immunprofil in Verbindung mit endogenen Faktoren wie Defekten der Tight Junctions und einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust auf, wodurch die Integrität der epidermalen Barriere beeinträchtigt wird [21, 22]. Atopische Handekzeme sind durch eine verstärkte Th2-Aktivierung und Produktion von IL-4, IL-13, IL-31, CCL17, CCL18 und CCL22 sowie eine T-Zell-Aktivierung, die IL-22 produziert, gekennzeichnet. Weiterhin wird mittels IL-4/IL-13 auch eine verstärkte IgE-Synthese induziert, die für viele CHE-Fälle charakteristisch ist [6, 23, 24].

Irritatives Kontaktekzem

Ein irritatives Kontaktekzem beschreibt Handekzeme mit dokumentierter Exposition zu irritativen Substanzen (Irritantien), die als quantitative Faktoren zur Ausbildung des Ekzems in Betracht kommen [5]. Diese Patienten weisen keine relevante Kontaktallergie auf, es besteht also keine gegenwärtige Exposition gegenüber Allergenen, auf die der Patient im Patch-Test positiv reagiert hat. Das Immunprofil der irritativen Kontaktdermatitis ist durch Th1/Th17-Zellen gekennzeichnet, die durch Interleukin-(IL-)1a, IL-1B, Tumornekrosefaktor-(TNF-)alpha, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) und IL-8 aus Keratinozyten bei Exposition gegenüber einem Reizstoff aktiviert werden [21, 25, 26]. Diese Immunaktivierung führt zu einer Schädigung der Keratinozyten, was weiterhin das zelluläre Infiltrat von Entzündungszellen wie Neutrophilen und Mastzellen fördert.

Allergisches Kontaktekzem

Das allergische Kontaktekzem wird durch relevante Kontaktallergene oder Kreuzreaktoren verursacht, welche durch einen Patch-Test identifiziert wurden [5]. Relevant ist, dass eine gegenwärtige Allergenexposition an den Händen vorliegt. Klassischerweise wird das allergische Kontaktekzem mit einer verzögerten erworbenen Immunreaktion vom Typ IV in Verbindung gebracht [27]. Es weist allerdings ein variables Immunprofil auf, das vom jeweiligen Allergen abhängt. Metallinduzierte allergische Kontaktekzeme weisen typischerweise ein Th1/Th17-Immunprofil auf, mit erhöhten Markern der angeborenen Immunität und Expression von IL-1B, IL-6, Interferon-(IFN-)α1, C-X-C Motif Chemokine Ligand (CXCL) 1, CXCL2, CXCL9, CXCL10 und CXCL11. Durch Duftstoffe und Kautschuk verursachte allergische Kontaktekzeme weisen in der Regel ein Th2/Th22-Immunprofil auf, welches Zytokine wie IL-5, IL-13, IL-22, IL-32, CC-Chemokin-Ligand-(CCL-)5, CCL13, CCL17, CCL18 und Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein (CTLA) 4 induziert [25, 28, 29].

Risikofaktoren für die Entwicklung eines CHE

Für die Entwicklung des CHE wurden mehrere Risikofaktoren identifiziert, z. B. Feuchtarbeit, atopische Dermatitis und Kontaktallergien [30, 31]. Zur Risikogruppe zählen daher insbesondere junge Menschen aus den Berufszweigen Friseurgewerbe, Gesundheitswesen, Metallverarbeitung, Nahrungsmittelgewerbe sowie Baugewerbe [32]. Frauen leiden zwar häufiger an CHE (siehe Abschnitt 3.2.3), allerdings ist dieser Prävalenzunterschied höchstwahrscheinlich auf die größere Exposition von Frauen gegenüber Feuchtarbeit, also durch Umwelt- und andere exogene Faktoren, wie z. B. bei der Betreuung von Kleinkindern,

Reinigungs-, Friseur Tätigkeiten und Krankenpflege zurückzuführen und nicht durch das Geschlecht verursacht [33-37]. Patienten mit aktueller atopischer Dermatitis oder einer atopischen Dermatitis in der Vorgeschichte haben ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Handekzems innerhalb des letzten Jahres bzw. im gesamten Leben [31]. Insbesondere Funktionsverlust-Mutationen im Filaggrin-Gen (*FLG*) zeigen eine starke Assoziation mit der Entwicklung von Handekzemen bei Patienten mit atopischer Dermatitis und können mit einem bestimmten Phänotyp des Handekzems in Verbindung gebracht werden, der durch erythemato-squamöse Läsionen auf der Dorsalseite und den Händen (einschließlich der Finger) und sowohl der Dorsal- als auch der Volarseite der Handgelenke gekennzeichnet ist [38]. Das Fehlen an Filaggrin führt hierbei zu einer Verschlechterung der epidermalen Hautbarriere, wodurch weitere Irritantien, Toxine und Allergene erleichtert in die Epidermis eindringen und über den JAK-STAT-Signalweg zur Aktivierung von T-Zellen führen.

In Zwillingsstudien konnte festgestellt werden, dass nur ein geringer Anteil an Handekzemen auf Basis einer atopischen Dermatitis oder Kontaktallergie entstehen. Es sind also noch weitere, bisher unbekannt genetische Risikofaktoren von Bedeutung, die mit der Entwicklung von Handekzemen, aber nicht mit der Entwicklung von atopischer Dermatitis in Verbindung stehen [37, 39].

Diagnose und Schweregradeinteilung

Die Diagnose des CHE beruht auf einem Zusammenspiel aus einem strukturierten Gespräch mit dem Patienten zu seiner Krankengeschichte, klinischer Untersuchung und Hauttests. Falls notwendig stehen auch weitere Untersuchungen, wie mikrobiologische Tests und in Ausnahmefällen auch histopathologische Untersuchung für die Diagnose zur Verfügung [5].

Die Anamnese sollte die persönliche und berufliche Exposition einbeziehen und bekannte Risikofaktoren wie Lebensstilfaktoren und spezifische Hautbelastungen umfassen. Hierzu gehören neben Informationen zu aktuellen Symptomen und dem Verlauf der Erkrankung – auch bzgl. Schüben und Remissionsphasen in Zusammenhang mit beruflichen Tätigkeiten – bspw. die Eigen- und Familienanamnese bezüglich atopischer Diathese, frühere und aktuell bestehende Haut- oder Systemerkrankungen, etwaige Medikamenteneinnahme und Nikotinkonsum.

Die klinische Untersuchung sollte eine Inspektion der Hände beinhalten, gefolgt von dem gesamten Integument einschließlich der Füße. Als Hauttests werden regelmäßig Epikutantest und Pricktests durchgeführt. Ein Epikutantest gilt als Standardverfahren zur Identifizierung einer Kontaktallergie (Typ-IV-Sensibilisierung) und sollte regelmäßig erfolgen. Pricktests dienen z. B. zur Beurteilung einer Proteinkontaktdermatitis oder zur Abklärung des Atopiestatus. Als wichtigste Differentialdiagnose gilt die Tinea manuum, die durch eine dermatomykologische Diagnostik ausgeschlossen werden kann.

Zur Schweregradeinteilung beschreibt die deutsche Leitlinie [5] sowohl die Morphologiebasierte Beurteilung der Handekzemschwere mittels des validierten Hand Eczema Severity Index (HECSI; abgeheilt: 0; fast abgeheilt: 1–16; moderat: 17–37; schwer: 38–116; sehr schwer ≥ 117) und Photographic Guide (Handekzembilder: abgeheilt, fast abgeheilt, moderat, schwer,

sehr schwer) als auch die Beurteilung der Handekzemschwere anhand des therapeutischen Ansprechens (leicht, mittelschwer, schwer).

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß aktueller Fachinformation von Anzupgo[®] mit Stand September 2024 lautet das zugelassene Indikationsgebiet von Delgocitinib: „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)“ [40].

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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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 [41-45]. 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 [46, 47]. Die Lebensqualität ist bei CHE vergleichbar stark beeinträchtigt wie in anderen belastenden dermatologischen Erkrankungen, wie atopischer Dermatitis und Psoriasis [41, 48-52]. 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 Suizidgedanken [46, 53, 54]. 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. Generell standen für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE bisher nur wenige und mit Einschränkungen verbundene Therapieoptionen zur Verfügung.

Die leitliniengerechte Behandlung des Handekzems erfolgt anhand eines Stufenschemas (siehe Abbildung 3-1 aus der aktuellen deutschen Leitlinie [5]).

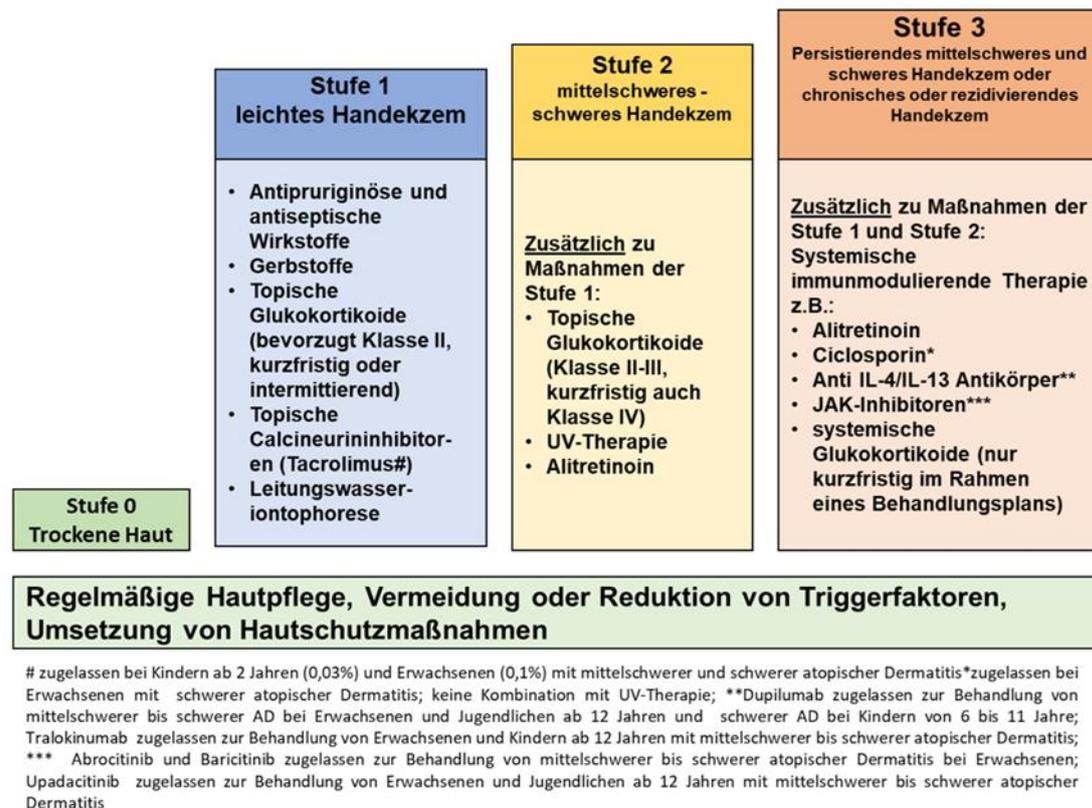


Abbildung 3-1: Stufenschema Therapie des Handekzems [5]

Mittelschweres und schweres CHE wird der Stufe 3 des Stufenschemas zugeordnet. 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 [5]. 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 [55] 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 [56-61]. 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 [62]. 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 topischen Kortikosteroiden zu erwarten. Die Behandlung mit topischen Calcineurininhibitoren stellt daher ebenso wie die Anwendung (höherpotenter) topischer Kortikosteroide keine Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Im folgenden Abschnitt werden daher ausschließlich die tatsächlichen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen Alitretinoin, Ciclosporin, systemische Kortikosteroide, die Biologika Dupilumab, Lebrikizumab und Tralokinumab, die systemischen JAK-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib und UV-Therapie beschrieben.

Überblick über die einzelnen Behandlungsoptionen

Alitretinoin

Alitretinoin war die bisher einzige explizit für das CHE zugelassene Therapie [63]. Die Zulassung für erwachsene Patienten mit schwerem CHE, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht, erfolgte 2008 auf Basis einer RCT. Hierbei wurde ein Ansprechen bei bis zu 48 % der Patienten unter Alitretinoin im Vergleich zu 17 % unter Placebo beobachtet [63]. Diese Wirksamkeit ist stark abhängig vom CHE-Subtyp. Alitretinoin zeigte sich am stärksten wirksam bei hyperkeratotischem CHE, während die Wirksamkeit beim vesikulären Handekzem deutlich geringer war. Alitretinoin ist auch bei mittelschwerem CHE

wirksam [64, 65] und wird in der deutschen Leitlinie mit hoher Empfehlungsstärke („soll“) für alle CHE-Subtypen sowohl für mittelschweres als auch für schweres CHE empfohlen [5]. Als Nebenwirkungen werden unter Alitretinoin u. a. Kopfschmerzen, mukokutane Beschwerden, Hyperlipidämie und eine Abnahme des freien Thyroxins und des Thyroidea-stimulierenden Hormons beobachtet [63]. Diese Parameter müssen daher während der Therapie überwacht werden, um ggf. gegensteuernde Maßnahmen ergreifen zu können [5].

Als Retinoid ist Alitretinoin stark teratogen, was die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter einschränkt und eine Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen verbietet [63]. Für Frauen im gebärfähigen Alter ist eine strikte Schwangerschaftsverhütung einen Monat vor, während und einen Monat nach Beendigung der Behandlung erforderlich [63]. Dieses Schwangerschaftsverhütungsprogramm ist notwendig, da die starke teratogene Wirkung von Alitretinoin schwere und lebensbedrohliche Missbildungen beim ungeborenen Kind verursacht [63, 66, 67]. Da es trotz des beauftragten Schwangerschaftsverhütungsprogramms und eines roten Hand-Briefs zur Teratogenität weiterhin zu Schwangerschaften unter oralen Retinoiden kommt, erinnerte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erst im Mai 2024 erneut an die Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms [68].

Darüber hinaus bestehen noch weitere Gegenanzeigen. Neben Schwangeren, Stillenden und Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht alle Bedingungen des notwendigen Schwangerschaftsverhütungsprogramms einhalten, umfasst dies Patienten mit bestehenden Allergien gegen Erdnüsse oder Soja oder mit angeborener Fructose-Intoleranz, Patienten mit Leberinsuffizienz, schwerer Niereninsuffizienz, nicht ausreichend eingestellter Hypercholesterinämie, nicht ausreichend eingestellter Hypertriglyceridämie, nicht ausreichend eingestelltem Hypothyreoidismus, Hypervitaminose A, einer Überempfindlichkeit gegenüber Alitretinoin, anderen Retinoiden und Patienten die gleichzeitig eine Tetracyclin-Behandlung erhalten [63].

Zusammengefasst kann Alitretinoin den therapeutischen Bedarf von Patienten mit CHE nicht decken. Neben den vielen Gegenanzeigen weist ein relevanter Anteil der Patienten nach wie vor ein fehlendes oder unzureichendes Ansprechen auf und viele Patienten können die Behandlung aufgrund der belastenden Nebenwirkungen nicht abschließen [69]. Für diese Patienten stellt Alitretinoin somit keine adäquate Therapie dar.

Neben der mangelnden Persistenz der Therapie aufgrund von Therapieabbrüchen wird für Alitretinoin auch eine unzureichende Umsetzung der notwendigen Schwangerschaftstests bzw. der wirksamen Empfängnisverhütung während und nach der Behandlung beobachtet. So treten unter Alitretinoin und weiteren Retinoiden trotz des Schwangerschaftsverhütungsprogramms Schwangerschaften auf, von denen die meisten zu einem Schwangerschaftsabbruch führen [67, 70, 71]. Alitretinoin kann daher auch den Bedarf an einer sicheren Therapie nicht decken.

Ciclosporin

Ciclosporin ist nicht explizit für die Behandlung des CHE zugelassen. In der Indikation der atopischen Dermatitis ist Ciclosporin zur Behandlung von Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis zugelassen, falls eine systemische Therapie erforderlich ist [72].

Laut der deutschen Leitlinie sollte Ciclosporin nur bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE eingesetzt werden, bei denen eine Refraktärität oder Kontraindikationen gegenüber der Erst- und Zweitlinientherapie bestehen [5]. Im Vergleich mit Alitretinoin wurde für Ciclosporin über einen Zeitraum von 24 Wochen eine deutlich geringere Ansprechrate festgestellt [73].

Die Behandlung mit Ciclosporin kann zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie Bluthochdruck, Nephrotoxizität und dem Risiko von Malignität und Infektionen führen. Die Therapie erfordert daher eine sorgfältige Überwachung. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils ist die Therapie mit Ciclosporin weiterhin nicht für alle Patienten indiziert. So bestehen relevante Warnhinweise und Empfehlungen die Therapie abzusetzen, wenn sich z. B. eine Hypertonie nicht behandeln lässt [72].

Aufgrund der eingeschränkten Patientenpopulation, die innerhalb der Zulassung mit Ciclosporin behandelt werden kann (schweres atopisches CHE), der geringeren Ansprechrate, den relevanten Gegenanzeigen, der notwendigen Überwachung und der teils schwerwiegenden Nebenwirkungen, kann Ciclosporin den Bedarf an einer sicheren und für alle CHE-Patienten wirksamen und geeigneten Therapie nicht decken.

Systemische Kortikosteroide

Systemische Kortikosteroide sind nicht explizit für die Behandlung des CHE zugelassen [74]. Weiterhin liegt keine Evidenz aus RCT zur Behandlung von Handekzemen mit systemischen Kortikosteroiden vor. Eine langfristige oder wiederholte Anwendung soll grundsätzlich vermieden werden, da sie mit dauerhaften Nebenwirkungen verbunden ist [5]. Hierzu gehören belastende Nebenwirkungen wie Osteoporose, Osteonekrose, Glaukom, Katarakt, Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Hyperglykämie, Bluthochdruck und Immunsuppression. Auf Basis der Zulassung und der Leitlinienempfehlung werden systemische Kortikosteroide von LEO Pharma nicht als zVT für Delgocitinib betrachtet.

Aufgrund der fehlenden Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von systemischen Kortikosteroiden bei CHE, der nur kurzzeitigen Behandlungsmöglichkeit und den mit der Therapie verbundenen Nebenwirkungen berücksichtigen systemische Kortikosteroide weder die Chronizität der Erkrankung noch decken sie den therapeutischen Bedarf an Therapien, deren Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien bestätigt wurde.

Anti-IL-4/IL-13- und Anti-IL-13-Antikörper (Biologika)

Die Biologika Dupilumab, Lebrikizumab und Tralokinumab sind nicht explizit für die Behandlung des CHE zugelassen. Sie sind in der Indikation der atopischen Dermatitis zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [75-78].

Als Anti-IL-4/IL-13- bzw. Anti-IL-13-Antikörper unterbinden diese Biologika die der atopischen Dermatitis zugrunde liegende Typ-2-Inflammation und zeigen dementsprechend auch eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit atopischem Handekzem. Für Dupilumab wurde die Wirksamkeit auch in weiteren CHE-Subtypen bereits gezeigt. So konnte Dupilumab in

Fallstudien und retrospektiven Studien die Krankheits schwere auch subtypübergreifend bzw. bei Patienten mit vesikulärem Handekzem und mit hyperkeratotischem Handekzem reduzieren [58, 60, 79-82].

Dupilumab, Lebrikizumab und Tralokinumab sind generell gut verträglich, dennoch können typische Nebenwirkungen auftreten [75-78]. In der Nutzenbewertung zu Dupilumab werden beispielsweise Nachteile für die Behandlung mit Dupilumab hinsichtlich der SOC Augen-erkrankungen und dem PT Konjunktivitis berücksichtigt [83].

Zusammen mit den nur eingeschränkten Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit bei allen CHE-Subtypen können Dupilumab, Lebrikizumab und Tralokinumab den therapeutischen Bedarf nicht ausreichend decken.

Systemische JAK-Inhibitoren

Die JAK-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib sind nicht explizit für die Behandlung des CHE zugelassen. Sie sind in der Indikation der atopischen Dermatitis zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [84-86].

JAK-Inhibitoren unterbinden je nach Selektivität die Bildung bestimmter proinflammatorischer Zytokine. Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib sind allesamt Hemmstoffe von JAK1 während sich die Selektivität bezüglich der anderen Januskinasen unterscheidet. Über den JAK1-Signalweg vermitteln proinflammatorische Zytokine u. a. die der atopischen Dermatitis zugrundeliegende Typ-2-Inflammation. JAK-Inhibitoren bewirken folglich auch ein gutes Ansprechen bei Patienten mit atopischem Handekzem. Für andere Subtypen wurde die Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren bereits in Einzelfallberichten sowie klinischen Studien gezeigt [56-61, 87]. Im Vergleich mit den oben beschriebenen Biologika weisen JAK-Inhibitoren einen schnelleren Wirkeintritt auf und zeigen eine stärkere Wirksamkeit. Auf dieser Basis wurde für die beiden JAK-Inhibitoren Abrocitinib und Upadacitinib auch ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Dupilumab festgestellt [88, 89].

Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib weisen bei den meisten Patienten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf. Dennoch treten häufiger auch andere Nebenwirkungen als bei der Anwendung der oben beschriebenen Biologika auf. Im Vergleich mit Dupilumab konnten in den Nutzenbewertungen von Abrocitinib und Upadacitinib diesbezüglich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede (Abrocitinib) bzw. sowohl positive als auch negative Effekte (Upadacitinib) zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden [90, 91]. Allerdings bestehen Warnhinweise für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, für Patienten mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und für Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen. Bei diesen Patienten sollten die genannten systemischen JAK-Inhibitoren nur angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Als Gegenanzeigen gelten neben der Überempfindlichkeit gegen den jeweiligen Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels aktive Tuberkulose oder aktive schwerwiegende

Infektionen (für Baricitinib nur als weiterer Warnhinweis), schwere Leberinsuffizienz bzw. Leberfunktionsstörungen und Schwangerschaft [84-86].

Zusammen mit den nur eingeschränkten Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit bei allen CHE-Subtypen können Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib den therapeutischen Bedarf nicht ausreichend decken.

UV-Therapie

Bei mittelschwerem bis schwerem CHE, das therapierefraktär auf topische Kortikosteroide ist, stehen nach deutscher Leitlinie die UV-Therapien PUVA, Schmalband-UVB und UVA1 zur Verfügung. Allerdings soll eine UV-Therapie aufgrund der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis nicht für Langzeitbehandlungen verwendet werden. Hierzu gehört beispielsweise ein erhöhtes Risiko von nicht melanozytärem Hautkrebs.

Neben diesem erhöhten Risiko langfristiger unerwünschter Wirkungen aufgrund der UV-Dosis ist die UV-Therapie bei vielen Patienten auch aufgrund akuter Nebenwirkungen, wie Erytheme und Verbrennungen der Haut, nicht anwendbar. Weiterhin handelt es sich bei UV-Therapien um eine zeitlich sehr aufwendige Behandlungsoption, die daher schwer mit dem alltäglichen Leben zu vereinbaren ist, da der Patient über Monate hinweg mehrmals wöchentlich eine Arztpraxis für die Bestrahlung aufsuchen müsste [92]. Hinzu kommt, dass in Deutschland keine flächendeckende Versorgung mit UV-Therapien zur Verfügung steht. In der frühen Nutzenbewertung anderer dermatologischer Erkrankungen wurden UV-Therapien zudem als Ausnahmeverfahren und keinesfalls als Therapiestandard beschrieben [93].

Aufgrund der nur kurzzeitigen Behandlungsmöglichkeit und den mit der Therapie verbundenen Nebenwirkungen berücksichtigen UV-Therapien nicht die Chronizität der Erkrankung und decken den Bedarf nach einer wirksamen, sicheren und einfach verfügbaren und anwendbaren Therapie nicht.

Fazit zu den bisherigen Behandlungsoptionen

Aus der Übersicht der einzelnen Behandlungsoptionen wird ersichtlich, dass der hohe therapeutische Bedarf bisher nicht gedeckt wurde. Bisher war kein einziges Arzneimittel für die Behandlung des mittelschweren CHE zugelassen. 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 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 (siehe oben).

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

CHE ist eine häufig auftretende Hauterkrankung der Hände und eine der häufigsten berufsbedingten Hauterkrankungen. Die meisten Studien zur Prävalenz und Inzidenz untersuchen das Auftreten von Handekzemen und es existieren nur wenige Untersuchungen spezifisch zu CHE. Die Studien zur Prävalenz von Handekzemen in der Allgemeinbevölkerung wurden hauptsächlich in skandinavischen Ländern durchgeführt [94-96]. Die gepoolte Schätzung für die Ein-Jahres-Prävalenz von Handekzemen liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 9,1 % (95%-KI 8,4–9,8), wobei die meisten zum poolen herangezogenen Publikationen aus Skandinavien stammten [96]. In den Studien werden starke länderspezifische Unterschiede beobachtet. Für Deutschland existierte bisher nur eine Studie an Berufstätigen, die mit einer Punktprävalenz von 0,96 % auf ein deutlich geringeres Auftreten von Handekzemen in der deutschen Bevölkerung hindeutet [97]. Die epidemiologischen Untersuchungen sind darüber hinaus nur bedingt vergleichbar, da sie auf unterschiedlichen methodischen Ansätzen basieren, beispielsweise bezüglich der Diagnose (Selbstdiagnose vs. ärztlich gesicherte Diagnose). LEO Pharma führte daher die erste multinationale prospektive, longitudinale bevölkerungsbezogene Studie zur Prävalenz und Schwere des CHE durch (Chronic Hand Eczema Prevalence, Care, And Knowledge Of Real-Life Burden, CHECK) [98]. Aufgrund der länderspezifischen Unterschiede werden für das vorliegende Dossier die Studiendaten aus Deutschland zur Herleitung der Prävalenz des CHE herangezogen.

CHECK

Die Studie CHECK ist eine prospektive, bevölkerungsbezogene Befragung mit einer 6-monatigen Nachverfolgung [98]. Für die Fallzahlplanung wurde von einer robusten

Genauigkeit der Prävalenzberechnung ausgegangen, wenn in jedem Land etwa 400 Patienten mit CHE an der Studie teilnehmen (geplante Stichprobengröße insgesamt etwa 60.000 Teilnehmer). Die Erhebung wurde von Juli bis Oktober 2023 durchgeführt. Insgesamt nahmen 82.840 Personen an der Befragung teil, davon 14.949 Personen aus Deutschland. Die Stichprobe wurde aus der allgemeinen Bevölkerung so stratifiziert, dass sie in jedem Land repräsentativ für Alter, Geschlecht, Region, Einkommen und/oder Beschäftigungsstatus und/oder Bildungsniveau sowie die Aufteilung städtisch/ländlich ist.

Die Studie CHECK umfasste zwei Fragebögen, die konsekutiv ausgefüllt wurden. Der Screening-Fragebogen diente zur Identifizierung von erwachsenen Patienten mit CHE (selbstberichtet nicht-ärztlich diagnostiziert oder selbstberichtet ärztlich diagnostiziert). Bei Angabe eines vorliegenden CHE und vollständig ausgefülltem Screening-Fragebogen folgte der Baseline-Fragebogen. Der Baseline-Fragebogen umfasste u. a. den Schweregrad des CHE anhand einer Selbstbewertung mittels des Photographic Guides.

Prävalenz des CHE in Deutschland

Die Prävalenz des CHE in Deutschland wird anhand der oben beschriebenen Studie CHECK bestimmt. Für die Berechnung der Prävalenz wird die Anzahl der Patienten mit selbstberichtetem ärztlich diagnostiziertem CHE verwendet. Durch die Verwendung der ärztlichen Diagnose wird sichergestellt, dass nur Patienten mit einem behandlungsbedürftigen CHE erfasst werden.

In die Prävalenzanalyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die den Screening-Fragebogen vollständig ausgefüllt hatten. In Deutschland war dies für 10.019 Personen zutreffend. Davon gaben 350 Personen an, an einem ärztlich diagnostiziertem CHE zu leiden. Dies entspricht einer **Punktprävalenz von 3,5 % [95-%-KI: 3,1; 3,9]**.

Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede des CHE

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben sind Frauen häufiger von einem CHE betroffen. Dieser Prävalenzunterschied ist allerdings auf Umwelt- bzw. exogene Faktoren und nicht auf das Geschlecht zurückzuführen. So basiert dieser Prävalenzunterschied in erster Linie auf einer größeren Exposition von Frauen gegenüber Feuchtarbeit, wie z. B. bei der Betreuung von Kleinkindern, Reinigungs-, Friseur Tätigkeiten und Krankenpflege [33-37]. Der Prävalenzunterschied wurde auch in der Studie CHECK beobachtet. Gewichtet nach Alter, Geschlecht, Region, Beschäftigungsstatus sowie die Aufteilung städtisch/ländlich berichteten mit 70,3 % Frauen gegenüber 29,7 % Männer deutlich mehr Frauen eine ärztliche Diagnose des CHE. Da dieser Prävalenzunterschied nicht aufgrund der Erkrankung (an sich) besteht, wird für die weitere Berechnung der Zielpopulation weiterhin die gemeinsame Punktprävalenz herangezogen.

Hinsichtlich altersspezifischer Unterschiede lag der Anteil an Teilnehmern mit einem ärztlich diagnostiziertem CHE bei den 30- bis 59-Jährigen vergleichbar hoch (22,6–24,2 %) und bei den unter 29- bzw. über 60-Jährigen niedriger (17,0 % bzw. 12,6 %; siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Anteil der Teilnehmer mit ärztlich diagnostizierter CHE-Diagnose je Altersgruppe

Alter zu Baseline	Ärztlich diagnostizierte CHE-Diagnose (selbstberichtet) n (%)
18–29 Jahre	331 (17,0%)
30–39 Jahre	460 (23,6%)
40–49 Jahre	470 (24,2%)
50–59 Jahre	440 (22,6%)
60–69 Jahre	246 (12,6%)

Unsicherheit der Schätzung

Da die Erhebung der Prävalenz in der Studie selbstberichtet war, konnte kein Arzt die Diagnose der selbstberichteten Daten bestätigen. Dies könnte zu einer Überschätzung der CHE-Prävalenz geführt haben.

Patientenbefragungen sind grundsätzlich anfällig für Verzerrungen und Faktoren, die die Repräsentativität der Studie einschränken könnten. Für Web-basierte Untersuchungen gibt es weitere Faktoren, die die Repräsentativität einschränken können, wie z. B. Selektionsbias, Abdeckungsbias (z. B. Internetzugangsrates) und Non-Response-Bias (nicht alle potenziellen Teilnehmer klicken auf den Link in der Einladungs-E-Mail). Die Studie basiert auf einer Befragung von Patienten. Aufgrund der Selbstauskunft ist weiterhin mit potenziellen Antwortverzerrungen zu rechnen, wie z. B. ungenauer Erinnerung, falscher Berichterstattung (absichtlich oder unabsichtlich) oder verzerrter Berichterstattung aufgrund des aktuellen Gesundheitszustands des Teilnehmers.

Aufgrund des Studiendesigns ist die Verzerrung aufgrund der beschriebenen Faktoren als gering zu betrachten. So lag in jedem Land der Studie die Internetzugangsrates bei über 85 % und um die Repräsentativität der Bevölkerung zu maximieren, wurden in der Studie Quoten festgelegt. Darüber hinaus konnte durch das Studiendesign die Verzerrung durch Selbstselektion reduziert werden, indem das Ziel der Studie bei der Einladung der Teilnehmer nicht ersichtlich war und indem Teilnehmer aus der allgemeinen Bevölkerung einbezogen wurden. Durch die Verwendung validierter Instrumente, wo immer dies möglich war, wurde weiterhin eine Antwortverzerrung begrenzt. Darüber hinaus wurden Qualitätskontrollen durchgeführt, um Inkonsistenzen in den Daten zu vermeiden.

Zusammengenommen stellen die beschriebenen Unsicherheiten die Studienergebnisse nicht in Frage. Erstmals existieren bevölkerungsbezogene multinationale Daten mit der Möglichkeit aussagekräftige Daten zur Prävalenz und Schwere der Erkrankung auf Länderebene auszuwerten.

Inzidenz des CHE in Deutschland

Zur Inzidenz des CHE in Deutschland konnten keine verlässlichen Daten identifiziert werden. Die deutsche Leitlinie führt eine Inzidenzrate von 5,5 Fällen pro 1000 Personenjahren aus einer bevölkerungsbasierten Befragung in Schweden auf [5, 33].

Für Deutschland liegen Inzidenzraten berufsbedingter Hautkrankheiten vor. In Risikoberufen liegt die durchschnittliche jährliche Inzidenz hierbei bei 6,7 pro 10.000 Beschäftigte [99].

Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung und der fehlenden bevölkerungsbezogenen Inzidenzdaten aus Deutschland werden die Angaben zur Inzidenz als zweitrangig zur Prävalenz betrachtet. Aufgrund der im Verhältnis zu den Gesamterkrankten nur wenigen Neuerkrankten wird die Angabe der Prävalenz als relevantere Aussage für CHE betrachtet und auf eine weitere Darstellung der Inzidenz im vorliegenden Modul 3 A verzichtet.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bevölkerungsbezogene, internationale Studien (durchgeführt zwischen 1964 und 2007) zeigten hinsichtlich der Epidemiologie des Handekzems eine stabile Prävalenz über den Studienzeitraum [96]. Für Deutschland lassen sich Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz anhand der Berufskrankheit (BK) Nr. 5101 ableiten. Unter Betrachtung berufsbedingter Hautkrankheiten ergaben sich für die Jahre 2022 und 2023 mit 14.873 und 14.783 keine relevante Änderungen bei den Verdachtsanzeigen der BK 5101 [100]. Aufgrund fehlender bevölkerungsbezogener Angaben zur Inzidenz von CHE in Deutschland werden keine Aussagen zur Entwicklung der Inzidenz gemacht. Ausgehend von keiner wesentlichen Änderung in der Prävalenz berufsbedingter Hautkrankheiten wird von einer gleichbleibenden Prävalenz der CHE-Gesamtpopulation in Deutschland ausgegangen (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Prognose zur Entwicklung der erwachsenen Patienten mit CHE, basierend auf einer stabilen Prävalenz

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Gesamtbevölkerung¹ ≥ 18 Jahre [Mio]	69,71	69,65	69,60	69,52	69,44	69,33
Prävalenz	Konstante Prävalenz von 3,5 % [95%-KI: 3,1; 3,9]					
¹ Basierend auf den aktuellen Prognosen des Statistischen Bundesamtes: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung – Variante 1 (G2-L2-W1): Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo) Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online: Ergebnis 12421-0002 (destatis.de)						

Anhand der Bevölkerungsentwicklung in Deutschland ist in den nächsten 5 Jahren keine Steigerung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit CHE zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Delgocitinib (Anzupgo®)	181.098–227.833	159.004–200.037

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation von Delgocitinib umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind. Auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Prävalenz erwachsener Patienten mit CHE ist eine Ableitung des CHE-Schweregrads und das Nichtansprechen auf TCS bzw. die Nichteignung für TCS notwendig. Die Datenbasis für die Ableitung des CHE-Schweregrads bildet erneut die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Studie CHECK [98]. Die Ableitung des Nichtansprechens auf TCS bzw. der Nichteignung für TCS wird durch eine retrospektive Prüfung von Krankenakten

in der Studie RWEAL adressiert (Real-World Treatment & Management Of Chronic Hand Eczema In Clinical Practice) [101].

CHE-Schweregrad

Im Rahmen der Studie CHECK wurde der Schweregrad des CHE anhand einer Selbstbewertung mittels des Photographic Guides untersucht [98]. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, handelt es sich beim Photographic Guide um ein validiertes und von der deutschen Leitlinie empfohlenes Instrument zur Einteilung des Schweregrads von Handekzemen [5, 102]. Die Selbstbewertung des Schweregrades durch die Patienten ist dabei weitestgehend identisch mit der Bewertung des behandelnden Arztes [103]. Der Photographic Guide ist somit ein verlässliches Instrument für Patienten zur Selbstbewertung des Schweregrads eines Handekzems. Um eine Verzerrung der Krankheitsschwere durch einen Retrospektionseffekt zu vermindern, wird für die Herleitung der Zielpopulation der aktuelle Schweregrad des CHE in der letzten Woche herangezogen. Weiterhin ist der aktuelle Schweregrad auch das notwendige Kriterium für eine Initiierung einer Therapie mit Delgocitinib gemäß Fachinformation. Gewichtet nach Alter, Geschlecht, Region, Beschäftigungsstatus sowie der Aufteilung in städtische und ländliche Regionen berichteten 55,41 % der CHE-Patienten einen moderaten bis sehr schweren Schweregrad nach Photographic Guide. Dieser Anteil entspricht der Zielpopulation von Delgocitinib mit einem mittelschweren bis schweren CHE (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Schweregrad der CHE-Patienten mit ärztlich diagnostizierter Diagnose nach CHECK

Schweregrad des CHE	Patienten mit ärztlich diagnostizierter CHE-Diagnose (selbstberichtet) n (%)
Abgeheilt/leicht	103 (44,59)
Mittelschwer bis schwer	128 (55,41)

RWEAL

Die Studie RWEAL zielte darauf ab, die Behandlungsmuster und ärztlichen Entscheidungen bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE zu charakterisieren, einschließlich der Art der angewendeten Therapie, deren Reihenfolge, der Behandlungsdauer und des Grunds für den Wechsel oder das Absetzen von TCS oder Alitretinoin [101]. Die Erhebung erfolgte retrospektiv in 6 verschiedenen Ländern (Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und Vereinigtes Königreich) unter Einschluss erfahrener Ärzte, die Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE behandeln.

Zunächst befüllten die Ärzte einen allgemeinen Fragebogen über ihre Praxis und die Fallzahl von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, die in den letzten 12 Monaten untersucht wurden. Anschließend wurden mittels eines Algorithmus zur

Minimierung der Stichprobenverzerrung zufällig bis zu 20 Patienten für einen allgemeinen Fragebogen (Census-Fragebogen) und bei entsprechender Eignung bis zu 10 Patienten für einen detaillierteren Fragebogen (Focus-Fragebogen) ausgewählt. Für den Focus-Fragebogen waren nur Patienten geeignet, für die der Census-Fragebogen vollständig ausgefüllt wurde und die in den letzten 12 Monaten mit TCS behandelt wurden (ggf. in Kombination mit anderen CHE-Therapien) oder bei denen TCS kontraindiziert waren. Insgesamt haben an der Studie RWEAL 774 Ärzte teilgenommen, von denen 292 die Einschlusskriterien erfüllten und die Fragebögen vollständig ausgefüllt haben. Hieraus ergaben sich für Deutschland 918 ausgefüllte Census-Fragebögen und 355 ausgefüllte Focus-Fragebögen.

Fehlende Krankheitskontrolle bzw. Nichteignung für TCS

Das nicht ausreichende Ansprechen auf TCS bzw. die Nichteignung für TCS wurde im Rahmen der Studie RWEAL durch eine retrospektive Prüfung von Krankenakten mit Hilfe der Census- und Focus-Fragebögen untersucht [101].

Anhand der Census-Fragebögen konnte der Anteil an Patienten bestimmt werden, für den eine Kontraindikation gegenüber TCS vorliegt, bzw. bei denen Aspekte vorliegen, die gegen eine Anwendung von TCS sprechen (z. B. Sicherheitsrisiken). In Deutschland wiesen 7 der 918 Patienten in der Census-Population (0,76 %) Kontraindikationen oder Aspekte auf, die gegen eine Anwendung von TCS sprechen. Für diese Patienten stellen TCS keine geeignete Therapie dar.

Das nicht ausreichende Ansprechen auf TCS wurde innerhalb der Focus-Population anhand der Patienten bestimmt, die innerhalb der letzten 12 Monate mit TCS der Klasse III–IV behandelt wurden und diese Behandlung aufgrund einer nicht beibehaltenen niedrigen Krankheitsaktivität oder unerwünschter Ereignisse abbrechen mussten. Ein nicht ausreichendes Ansprechen auf TCS wurde bei 52 der 355 Patienten innerhalb der Focus-Population beobachtet (14,65 %).

Zusammengenommen entspricht dieser Anteil von gesamt 15,41 % den Patienten in der Zielpopulation von Delgocitinib, bei denen TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Delgocitinib wird in einem mehrstufigen Prozess mithilfe der obigen Angaben berechnet (siehe Abbildung 3-2).

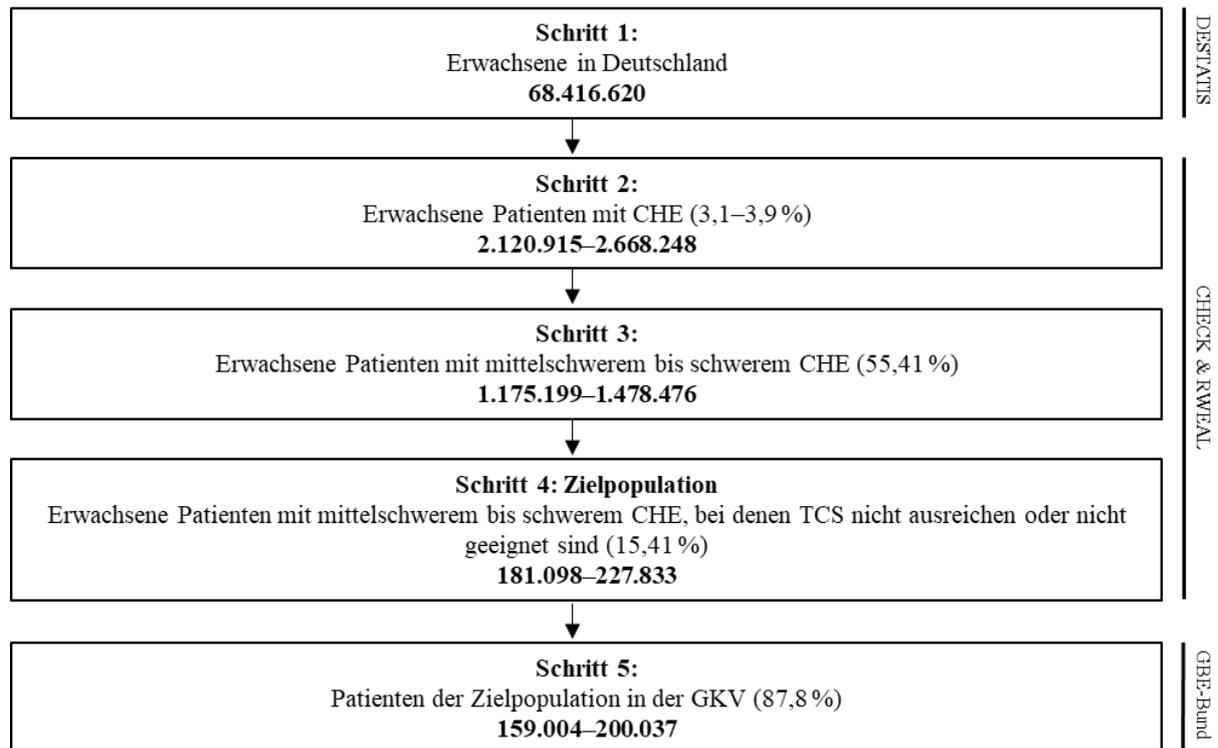


Abbildung 3-2: Herleitung der Zielpopulation von Delgocitinib

Schritt 1 und 2: Erwachsene Patienten mit CHE

Die Zielpopulation von Delgocitinib umfasst ausschließlich erwachsene CHE-Patienten, sodass Kinder und Jugendliche mit CHE ausgeschlossen sind und nur die Angaben zur Bevölkerungszahl und Prävalenz von Erwachsenen herangezogen werden. Die Anzahl Erwachsener in der Bevölkerung Deutschlands beträgt für 2022 nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) 68.416.620 (Zensus 2022) [104]. Für die Prävalenz wird das 95%-KI der in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Prävalenz herangezogen (3,1–3,9 %).

Schritt 3: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE

Die Zielpopulation von Delgocitinib umfasst zudem ausschließlich CHE vom Schweregrad mittelschwer bis schwer. Daher wird der aus der CHECK-Studie bestimmte Anteil an mittelschwer bis schwer betroffenen CHE-Patienten von 55,41 % zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

Schritt 4: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind

Die Zielpopulation von Delgocitinib umfasst zudem ausschließlich CHE-Patienten, bei denen TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind. Zur Herleitung der Zielpopulation wird daher der aus der Studie RWEAL bestimmte Anteil von 15,41 % der CHE-Patienten berücksichtigt, bei denen TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.

Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 181.098–227.833 Patienten in der Zielpopulation von Delgocitinib: erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.

Schritt 5: Anzahl der Patienten der Zielpopulation in der GKV

Der Anteil der Versicherten in der GKV wurde als prozentualer Anteil der Anzahl an Versicherten in der GKV im Jahr 2023 und dem Bevölkerungsstand desselben Jahres berechnet. Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung beträgt nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (Gesamtbevölkerung 2023: 84.669.326 [105]) und der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund; 74.306.553 GKV-Versicherte 2023 [106]) 87,8 % für das Jahr 2023.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet ergibt sich somit eine Anzahl von **159.004–200.037** erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, die in der GKV versichert sind.

Einordnung der Größe der Zielpopulation

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben bestehen starke länderspezifische Unterschiede im Auftreten von CHE. Dies äußert sich in unterschiedlich hohen Prävalenzwerten. Während in skandinavischen Ländern eine Prävalenz von 9,1 % berichtet wird, wurde in einer niederländischen, populationsbezogenen Untersuchung eine 1-Jahres-Prävalenz von 4,7 % erhoben [107]. Für Deutschland existierte bisher nur eine Untersuchung an Berufstätigen, die mit einer Punktprevalenz von 0,96 % ein deutlich geringeres Auftreten von Handgelenken in Deutschland erwarten lässt. Die in der Studie CHECK beobachtete Prävalenz von 3,5 % [95-%-KI: 3,1; 3,9] in der deutschen Gesamtbevölkerung stellt daher eine realistische Schätzung dar.

Die niederländische Studie untersuchte weiterhin auch den Schweregrad betroffener CHE-Patienten anhand des Photographic Guides. Hier zeigte sich für den schlimmsten Schweregrad innerhalb der letzten 12 Monate ein Anteil an mittelschwer bis schwer betroffenen CHE-Patienten von 47,11 % [107]. In der Studie CHECK wurde für die Herleitung der Zielpopulation der aktuelle Schweregrad des CHE in der letzten Woche abgefragt. Die Anteile an mittelschwer bis schwer betroffenen CHE-Patienten liegen in einer vergleichbaren Höhe. Der in der Studie CHECK erhobene Anteil von 55,41 % wird daher als realistisch eingeschätzt.

Untersuchungen zur Ansprechrate von potenten TCS der Klasse III und hochpotenten TCS der Klasse IV zeigten bei CHE-Patienten eine nicht ausreichende Wirkung bei 12 % bzw. 10 % der Patienten [108, 109]. In der für die Herleitung der Zielpopulation herangezogenen Studie RWEAL zeigte sich nur bei geringfügig mehr Patienten (bei 14,65 %) eine nicht ausreichende Wirkung von TCS der Klasse III und IV. Die herangezogene Angabe zum nicht ausreichenden Ansprechen stellt daher eine realistische Schätzung dar. Hinsichtlich fehlender Eignung für die Behandlung mit TCS wurde keine weitere Studie identifiziert.

Fazit

Mit Hilfe der Studien CHECK und RWEAL liegen erstmals bevölkerungsbezogene Daten zur Prävalenz und zum Schweregrad des CHE sowie Erkenntnisse zu Behandlungsmustern aus dem deutschen Versorgungskontext vor. Die Ergebnisse der Studien CHECK und RWEAL konnten mit weiteren nationalen bzw. internationalen Untersuchungen verglichen werden. Die ermittelte GKV-Zielpopulation von 159.004–200.037 erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, ist mit nur geringen Unsicherheiten behaftet und stellt eine realistische Schätzung dar.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Delgocitinib (Anzupgo®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.	Beträchtlich	159.004–200.037

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es besteht ein Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation von Delgocitinib, dessen Ausmaß auf Basis der Studienergebnisse beträchtlich ist. Aus den verfügbaren Studiendaten ergeben sich keine Hinweise auf einen abweichenden Zusatznutzen für einzelne Patientengruppen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen in Modul 4 A). Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht daher der gesamten in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die

über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes sowie zum therapeutischen Bedarf wurden aus Quellen entnommen, die aus einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed stammen. Zusätzliche Informationen zum Krankheitsbild und zur Therapie des CHE wurden deutschen und internationalen Leitlinien entnommen, die über die Seite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. sowie einer freien Internetsuche identifiziert wurden. Die Suche wurde im Juli 2024 durchgeführt. Details zu den einzelnen Wirkstoffen wurden aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Für die Charakterisierung der Zielpopulation wurde die Fachinformation von Delgocitinib mit Stand September 2024 verwendet.

Quellen zu Prävalenz und Inzidenz wurden per orientierender Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed mit den Suchbegriffen identifiziert: hand eczema, CHE, epidemiology, prevalence, incidence. Zusätzlich wurden die Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses und des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen durchsucht. Die Suche wurde Juli 2024 durchgeführt.

Epidemiologische Kennzahlen zum mittelschwerem bis schwerem CHE, bei dem TCS nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, sind für Deutschland nur begrenzt vorhanden. Die Herleitung der Prävalenz und der Zielpopulation basiert daher auf den Studien CHECK und RWEAL, die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben werden. Für Angaben

zum Anteil der gesetzlich Krankenversicherten sowie Prognosen der Bevölkerungszahl wurden die Statistiken der Gesundheitsberichterstattung des Bundes und des Statistischen Bundesamtes verwendet. Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Meding B, Wrangsjö K, Järholm B (2007): Hand eczema extent and morphology - association and influence on long-term prognosis. *J Invest Dermatol*; 127(9):2147-51.
2. Meding B, Wrangsjö K, Järholm B (2005): Fifteen-year follow-up of hand eczema: predictive factors. *J Invest Dermatol*; 124(5):893-7.
3. Olesen CM, Agner T, Ebbeløj NE, Caroe TK (2019): Factors influencing prognosis for occupational hand eczema: new trends. *Br J Dermatol*; 181(6):1280-6.
4. Sørensen JA, Clemmensen KK, Nixon RL, Diepgen TL, Agner T (2015): Tobacco smoking and hand eczema - is there an association? *Contact Dermatitis*; 73(6):326-35.
5. Bauer A, et al. (2023): S2k-Leitlinie Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-053>.
6. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E (2020): Drugs for the Treatment of Chronic Hand Eczema: Successes and Key Challenges. *Ther Clin Risk Manag*; 16:1319-32.
7. Grant L, Seiding Larsen L, Burrows K, Belsito DV, Weisshaar E, Diepgen T, et al. (2020): Development of a Conceptual Model of Chronic Hand Eczema (CHE) Based on Qualitative Interviews with Patients and Expert Dermatologists. *Adv Ther*; 37(2):692-706.
8. Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M, Bruynzeel DP, Frosch P, et al. (2009): Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema. *Br J Dermatol*; 160(2):353-8.
9. Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, Foti C, Gimenez-Arnau A, Goncalo M, et al. (2015): Classification of hand eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 29(12):2417-22.
10. Menne T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK (2011): Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*; 65(1):3-12.
11. Molin S, Diepgen TL, Ruzicka T, Prinz JC (2011): Diagnosing chronic hand eczema by an algorithm: a tool for classification in clinical practice. *Clin Exp Dermatol*; 36(6):595-601.
12. van der Heiden J, Agner T, Rustemeyer T, Clemmensen KKB (2018): Hyperkeratotic hand eczema compared to other subgroups of hand eczema - a retrospective study with a follow-up questionnaire. *Contact Dermatitis*; 78(3):216-22.
13. Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH, Andersen KE, Angelova-Fischer I, Arents BWM, et al. (2022): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*; 86(5):357-78.

14. Silverberg JI, Hou A, Warshaw EM, DeKoven JG, Maibach HI, Belsito DV, et al. (2021): Prevalence and Trend of Allergen Sensitization in Adults and Children with Atopic Dermatitis Referred for Patch Testing, North American Contact Dermatitis Group Data, 2001-2016. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 9(7):2853-66 e14.
15. Elsner P, Schliemann S (2023): Behandlung nach Stufenschema. *Deutsche Dermatologie*; 71(1):44-55.
16. Johansen JD, Hald M, Andersen BL, Laurberg G, Danielsen A, Avnstorp C, et al. (2011): Classification of hand eczema: clinical and aetiological types. Based on the guideline of the Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis*; 65(1):13-21.
17. Quaade AS, Wang X, Solberg JBK, McCauley BD, Thyssen JP, Becker C, et al. (2024): Inflammatory plasma signature of chronic hand eczema: Associations with aetiological and clinical subtypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 38(6):1101-11.
18. Coenraads PJ (2007): Hand eczema is common and multifactorial. *J Invest Dermatol*; 127(7):1568-70.
19. Abramovits W, Stevenson LC (2007): Atopic Profiles, Familial Histories, and Coexisting Conditions Associated With Hand Eczema. *SKINmed: Dermatology for the Clinician*; 4:204-10.
20. Coenraads PJ, Diepgen TL (1998): Risk for hand eczema in employees with past or present atopic dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health*; 71(1):7-13.
21. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2013): Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 131(2):300-13.
22. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. (2011): Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 127(3):773-86.
23. Molin S, Merl J, Dietrich KA, Regauer M, Flaig M, Letule V, et al. (2015): The hand eczema proteome: imbalance of epidermal barrier proteins. *Br J Dermatol*; 172(4):994-1001.
24. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. (2006): New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol*; 118(1):3-21.
25. Leonard A, Guttman-Yassky E (2019): The Unique Molecular Signatures of Contact Dermatitis and Implications for Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*; 56(1):1-8.
26. de Jongh CM, John SM, Bruynzeel DP, Calkoen F, van Dijk FJ, Khrenova L, et al. (2008): Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to chronic irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis*; 58(5):269-77.
27. Johansen JD, Bonefeld CM, Schwensen JFB, Thyssen JP, Uter W (2022): Novel insights into contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 149(4):1162-71.
28. Dhingra N, Shemer A, Correa da Rosa J, Rozenblit M, Fuentes-Duculan J, Gittler JK, et al. (2014): Molecular profiling of contact dermatitis skin identifies allergen-dependent differences in immune response. *J Allergy Clin Immunol*; 134(2):362-72.
29. Ungar B, Correa da Rosa J, Shemer A, Czarnowicki T, Estrada YD, Fuentes-Duculan J, et al. (2017): Patch testing of food allergens promotes Th17 and Th2 responses with increased IL-33: a pilot study. *Exp Dermatol*; 26(3):272-5.
30. Lerbaek A, Kyvik KO, Ravn H, Menne T, Agner T (2007): Incidence of hand eczema in a population-based twin cohort: genetic and environmental risk factors. *Br J Dermatol*; 157(3):552-7.

31. Ruff SMD, Engebretsen KA, Zachariae C, Johansen JD, Silverberg JI, Egeberg A, et al. (2018): The association between atopic dermatitis and hand eczema: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*; 178(4):879-88.
32. Herloch V, Elsner P (2021): Die (neue) Berufskrankheit Nr. 5101: "Schwere oder wiederholt ruckfallige Hauterkrankungen". *J Dtsch Dermatol Ges*; 19(5):720-42.
33. Meding B, Järholm B (2004): Incidence of hand eczema-a population-based retrospective study. *J Invest Dermatol*; 122(4):873-7.
34. Meding B, Lindahl G, Alderling M, Wrangsjö K, Anveden Berglind I (2013): Is skin exposure to water mainly occupational or nonoccupational? A population-based study. *Br J Dermatol*; 168(6):1281-6.
35. Mollerup A, Veien NK, Johansen JD (2014): An analysis of gender differences in patients with hand eczema - everyday exposures, severity, and consequences. *Contact Dermatitis*; 71(1):21-30.
36. Anveden Berglind I, Alderling M, Järholm B, Liden C, Meding B (2009): Occupational skin exposure to water: a population-based study. *Br J Dermatol*; 160(3):616-21.
37. Bryld LE, Hindsberger C, Kyvik KO, Agner T, Menne T (2003): Risk factors influencing the development of hand eczema in a population-based twin sample. *Br J Dermatol*; 149(6):1214-20.
38. Thyssen JP, Carlsen BC, Johansen JD, Meldgaard M, Szecsi PB, Stender S, et al. (2010): Filaggrin null-mutations may be associated with a distinct subtype of atopic hand eczema. *Acta Derm Venereol*; 90(5):528.
39. Lerbaek A, Kyvik KO, Mortensen J, Bryld LE, Menne T, Agner T (2007): Heritability of hand eczema is not explained by comorbidity with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*; 127(7):1632-40.
40. LEO Pharma A/S (2024): Anzupgo® 20 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 08.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Holm JG, Agner T, Clausen ML, Thomsen SF (2016): Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 30(10):1760-7.
42. Sloot MM, Loman L, Romeijn GLE, Rosenberg FM, Arents BWM, Schuttelaar MLA (2022): Patients' perspectives on quality of care for chronic hand eczema: A qualitative study. *Contact Dermatitis*; 86(3):204-12.
43. Bouhamed M, Sallemi R, Sallemi K, Feki I, Masmoudi J (2022): Quality of life in patients with chronic hand eczema. *European Psychiatry*; 65(S1):S884-S5.
44. Armstrong A, Hahn-Pedersen J, Bartlett C, Glanville J, Thyssen JP (2022): Economic Burden of Chronic Hand Eczema: A Review. *Am J Clin Dermatol*; 23(3):287-300.
45. Balieva F, Schut C, Kupfer J, Lien L, Misery L, Sampogna F, et al. (2022): Perceived stress in patients with inflammatory and non-inflammatory skin conditions. An observational controlled study among 255 Norwegian dermatological outpatients. *Skin Health Dis*; 2(4):e162.
46. Siewertsen M, Näslund-Koch C, Duus Johansen J, Simonsen AB, Nguyen TT, Zachariae C, et al. (2024): Psychological burden, anxiety, depression and quality of life in patients with hand eczema: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 00:1-8.
47. Politiek K, Ofenloch RF, Angelino MJ, van den Hoed E, Schuttelaar MLA (2020): Quality of life, treatment satisfaction, and adherence to treatment in patients with vesicular hand eczema: A cross-sectional study. *Contact Dermatitis*; 82(4):201-10.

48. Cortesi PA, Scalone L, Belisari A, Bonamonte D, Cannavo SP, Cristaudo A, et al. (2014): Cost and quality of life in patients with severe chronic hand eczema refractory to standard therapy with topical potent corticosteroids. *Contact Dermatitis*; 70(3):158-68.
49. Capucci S, Hahn-Pedersen J, Vilsboll A, Kragh N (2020): Impact of Atopic Dermatitis and Chronic Hand Eczema on Quality of Life Compared With Other Chronic Diseases. *Dermatitis*; 31(3):178-84.
50. Lynde C, Guenther L, Diepgen TL, Sasseville D, Poulin Y, Gulliver W, et al. (2010): Canadian hand dermatitis management guidelines. *J Cutan Med Surg*; 14(6):267-84.
51. Skayem C, Salle R, Marquie A, Merhand S, Taieb C, Halioua B, et al. (2024): Perceived stress, disease burden and quality of life in patients with chronic hand eczema: A French national study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 38(6):e521-e4.
52. Lambert J, Hansen JB, Sohr A, Puig L (2021): Dermatology Life Quality Index in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Treated with Brodalumab or Ustekinumab. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 11(4):1265-75.
53. Marron SE, Tomas-Aragones L, Navarro-Lopez J, Gieler U, Kupfer J, Dalgard FJ, et al. (2018): The psychosocial burden of hand eczema: Data from a European dermatological multicentre study. *Contact Dermatitis*; 78(6):406-12.
54. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. (2015): The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*; 135(4):984-91.
55. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. (2023): S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027). [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2024-01.pdf.
56. Simpson EL, Rahawi K, Hu X, Chu AD, Nduaka C, Jazayeri S, et al. (2023): Effect of upadacitinib on atopic hand eczema in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from two randomized phase 3 trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 37(9):1863-70.
57. Bissonnette R, Worm M, Shi VY, Zhang F, Chan G, Bratt TA, et al. (2022): Abstract N°: 1381 Efficacy of Abrocitinib and Dupilumab on Chronic Hand Eczema in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results From the Phase 3 JADE DARE Study. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://drive.google.com/file/d/1RDr_SbOG4g44SoYYP2OHusVT5SsD9Efj/view.
58. Voorberg AN, Kamphuis E, Christoffers WA, Schuttelaar MLA (2023): Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic hand eczema with inadequate response or intolerance to alitretinoin: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb proof-of-concept study. *Br J Dermatol*; 189(4):400-9.
59. Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA (2019): Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol*; 46(8):680-5.
60. Paganini C, Maffei V, Vellucci L, Talamonti M, Petruzzellis A, Le Pera L, et al. (2024): Efficacy and Safety of Dupilumab in the Treatment of Hand Eczema: A Retrospective Study. *J Clin Med*; 13(7):1876.
61. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L, Kamsteeg M, Haeck I, Van Lynden-van Nes AMT, et al. (2024): Real-world Experience of Abrocitinib Treatment in Patients with

- Atopic Dermatitis and Hand Eczema: Up to 28-week Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol*; 104:adv19454.
62. Egeberg A, Schlapbach C, Haugaard JH, Nymand L, Thein D, Thomsen SF, et al. (2024): Adverse events from topical corticosteroid use in chronic hand eczema - Findings from the Danish Skin Cohort. *JAAD Int*; 14:77-83.
63. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Toctino 10 mg Weichkapseln; Toctino 30 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
64. Ferrucci S, Persichini P, Gola M, Scandagli I, Pigatto P, Legori A, et al. (2021): DECISA Project (DERmatology Clinics in Italy: Survey on Alitretinoin): A real-life retrospective cohort multicenter study on 438 subjects with chronic hand eczema. *Dermatol Ther*; 34(3):e14911.
65. Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, Spickermann J, Stoeckel K, Edwards D, et al. (2011): Pharmacokinetics, efficacy and safety of alitretinoin in moderate or severe chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol*; 36 (Suppl 2):29-34.
66. Abanta Pharma GmbH, ACA Müller ADAG Pharma AG, Almirall Hermal GmbH, axicorp Pharma GmbH, BERAGENA Arzneimittel GmbH, BR Pharma International Ltd, et al. (2019): Retinoide (Acitretin, Adapalen, Alitretinoin, Bexaroten, Isotretinoin, Tazaroten und Tretinoin) - Aktualisierungen zu Teratogenität und neuropsychiatrischen Erkrankungen. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2019/retinoide-rhb.pdf?__blob=publicationFile.
67. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, ACA Müller ADAG Pharma AG, Almirall Hermal GmbH, axicorp Pharma GmbH, Basics GmbH, CC Pharma GmbH, et al. (2024): Orale Retinoide (Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin) - Erinnerung an die bestehenden Einschränkungen zur Verhinderung der Exposition während der Schwangerschaft. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/rhb-retinoide-oral.pdf?__blob=publicationFile.
68. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2024): Rote-Hand-Brief zu oralen Retinoiden: Erinnerung an die bestehenden Einschränkungen zur Verhinderung der Exposition während der Schwangerschaft - Drug Safety Mail 2024-17. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2024-17>.
69. Rønnstad ATM, Nielsen ML, Schlapbach C, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Thomsen SF, et al. (2024): Drug survival of alitretinoin treatment for chronic hand eczema: A Danish nationwide cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 00:1-4.
70. Reinold J, Kollhorst B, Wentzell N, Platzbecker K, Haug U (2024): Use of isotretinoin among girls and women of childbearing age and occurrence of isotretinoin-exposed pregnancies in Germany: A population-based study. *PLoS Med*; 21(1):e1004339.
71. Reinold J, Kollhorst B, Temme HL, Wentzell N, Haug U (2023): Use of Acitretin Among Girls and Women of Childbearing Age and Occurrence of Acitretin-Exposed Pregnancies in Germany. *Clin Drug Investig*; 43(11):865-72.
72. Novartis Pharma GmbH (1993): Sandimmun® Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
73. Jang YJ, Yoon JH, Park EJ, Kim KJ, Kim KH (2020): Efficacy and Safety of Treatment with Oral Alitretinoin and Oral Cyclosporine for Chronic Hand Eczema: A Retrospective Review of 118 Cases. *Acta Derm Venereol*; 100(1):adv00043.

74. acis Arzneimittel GmbH (2005): Prednison acis; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
75. Almirall S.A. (2023): Ebglyss 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Ebglyss 250 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Februar 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
76. Leo Pharma A/S (2021): Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Oktober 2023 [Zugriff: 12.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
77. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juni 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
78. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juni 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
79. Oosterhaven JAF, Romeijn GLE, Schuttelaar MLA (2018): Dupilumab Treatment of Very Severe Refractory Atopic Hand Eczema. JAMA Dermatol; 154(8):969-70.
80. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM, Lu J (2020): Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema in 15 consecutive patients. J Am Acad Dermatol; 82(5):1251-2.
81. Halling AS, Zachariae C, Thyssen JP (2020): Severe treatment-resistant acute and recurrent vesicular chronic hand eczema successfully treated with dupilumab. Contact Dermatitis; 83(1):37-8.
82. Loman L, Diercks GFH, Schuttelaar MLA (2021): Three cases of non-atopic hyperkeratotic hand eczema treated with dupilumab. Contact Dermatitis; 84(2):124-7.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
84. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
85. Pfizer Europe MA EEIG (2021): Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
86. Eli Lilly Nederland B. V. (2017): Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
87. Rosenberg FM, Loman L, Schuttelaar MLA (2022): Baricitinib treatment of severe chronic hand eczema: Two case reports. Contact Dermatitis; 86(5):419-21.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Abrocitinib (Atopische Dermatitis). [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_BAnz.pdf.

89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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): Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5283/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_BAnz.pdf.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Abrocitinib (Atopische Dermatitis). [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8636/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_TrG.pdf.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8266/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_TrG.pdf.
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Lichttherapie, Tabletten und Spritzen. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-tabletten-und-spritzen.html>.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Dupilumab (D-915). [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-944/2023-08-08_Wortprotokoll_Dupilumab_D-915.pdf.
94. Quaade AS, Simonsen AB, Halling AS, Thyssen JP, Johansen JD (2021): Prevalence, incidence, and severity of hand eczema in the general population - A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*; 84(6):361-74.
95. Vindenes HK, Svanes C, Lygre SHL, Hollund BE, Langhammer A, Bertelsen RJ (2017): Prevalence of, and work-related risk factors for, hand eczema in a Norwegian general population (The HUNT Study). *Contact Dermatitis*; 77(4):214-23.
96. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T (2010): The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*; 62(2):75-87.
97. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schäfer I (2011): Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol*; 165(4):865-73.
98. LEO Pharma A/S (2024): Non-interventional study report: Chronic Hand Eczema epidemiology, Care, and Knowledge of real-life burden (CHECK) – A prospective patient survey in France, Germany, Spain, Italy, the United Kingdom and Canada.
99. Dickel H, Kuss O, Blesius CR, Schmidt A, Diepgen TL (2001): Occupational skin diseases in Northern Bavaria between 1990 and 1999: a population-based study. *Br J Dermatol*; 145(3):453-62.
100. DGUV (2024): DGUV-Statistiken für die Praxis 2023. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/4994>.

101. LEO Pharma A/S (2024): Non-interventional study report: Real-World trEatment & mAnagement of chronic hand eczema in cLinical practice (RWEAL) – A retrospective physician survey in France, Germany, Spain, Italy, the United Kingdom and Canada.
102. Coenraads PJ, Van Der Walle H, Thestrup-Pedersen K, Ruzicka T, Dreno B, De La Loge C, et al. (2005): Construction and validation of a photographic guide for assessing severity of chronic hand dermatitis. *Br J Dermatol*; 152(2):296-301.
103. Hald M, Veien NK, Laurberg G, Johansen JD (2007): Severity of hand eczema assessed by patients and dermatologist using a photographic guide. *Br J Dermatol*; 156(1):77-80.
104. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Bevölkerungsstand Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011). [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>.
105. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2023): Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
106. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) (2023): Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.fundstellen?p_uid=gast&p_aid=31946814&p_sprache=D&p_thema_id=2730&p_action=TRT#wrap.
107. Voorberg AN, Loman L, Schuttelaar MLA (2022): Prevalence and Severity of Hand Eczema in the Dutch General Population: A Cross-sectional, Questionnaire Study within the Lifelines Cohort Study. *Acta Derm Venereol*; 102:adv00626.
108. Möller H, Svartholm H, Dahl G (1983): Intermittent maintenance therapy in chronic hand eczema with clobetasol propionate and flupredniden acetate. *Curr Med Res Opin*; 8(9):640-4.
109. Veien NK, Olholm Larsen P, Thestrup-Pedersen K, Schou G (1999): Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol*; 140(5):882-6.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbetrachtungen

Delgocitinib (Anzupgo[®]) wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind [1]. Wie in Abschnitt 3.1 erläutert, stellt aus Sicht von LEO Pharma eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Alitretinoin bzw. für den Subtyp atopisches CHE Alitretinoin, Abrocitinib, Dupilumab oder Upadacitinib, jeweils zusätzlich zu einer topischen Basistherapie, die tatsächliche Versorgungssituation ohne das zu bewertende Arzneimittel dar, auf die gemäß § 6 Absatz 2 der AM-NutzenV zur Ermittlung der zVT abzustellen ist.

Im Folgenden werden daher die Kosten von Alitretinoin, Dupilumab, Abrocitinib und Upadacitinib für die gesetzliche Krankenversicherung dargestellt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind

für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl an Behandlungstagen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Delgocitinib (Anzupgo®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Bei Bedarf, zweimal täglich	84 – 365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alitretinoin (Toctino®/ Alitrederm®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	1 Behandlungszyklus von mind. 12 Wochen bis zu 2 Behandlungszyklen von max. 24 Wochen, einmal täglich	84 – 168	1
Für die Subentität atopisches CHE				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE (Subtyp atopisches Handekzem), bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Kontinuierlich, einmal alle 14 Tage	26,1	1
Upadacitinib (Rinvoq®)		Kontinuierlich, einmal täglich	365	1
Abrocitinib (Cibinqo®)		Kontinuierlich, einmal täglich	365	1

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zugrundeliegenden Informationen für den Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [1-7].

Zu bewertendes Arzneimittel

Delgocitinib (Anzupgo®)

Gemäß Fachinformation sollte Delgocitinib zur Behandlung zweimal täglich dünn auf die betroffene Haut der Hände und Handgelenke aufgetragen werden, bis die Haut erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei ist [1]. Bei erneutem Auftreten von Symptomen des CHE (beginnender Schub) sollte die zweimal tägliche Behandlung der betroffenen Haut nach Bedarf wieder aufgenommen werden. Die minimale Therapiedauer von 12 Wochen (7 Tage x 12 Wochen = 84 Tage) ergibt sich aus der Behandlungsdauer, nach der laut Fachinformation zu Delgocitinib eine Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt. Da die Fachinformation keine genaue Angabe hinsichtlich der maximalen Behandlungsdauer enthält, wurde hierfür eine theoretische Obergrenze von 365 Tage pro Jahr festgelegt. Diese Spanne steht im Einklang mit dem Therapiekonzept von Delgocitinib als Behandlung nach Bedarf.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Alitretinoin (Toctino®/Alitrederm®)

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Alitretinoin bei Erwachsenen mit schwerem chronischem Handekzem, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht, einmal täglich [2-4]. Alitretinoin soll weiterhin auch Off-Label für Patienten mit mittelschwerem chronischem Handekzem eingesetzt werden, wenn eine topische und/oder Phototherapie nicht ausreichend wirksam sind [8]. Die Behandlung bei mittelschwerem chronischem Handekzem erfolgt entsprechend der Behandlung bei schwerem chronischem Handekzem [9, 10]. Ein Behandlungszyklus wird mit 12 bis 24 Wochen angegeben. Dies entspricht mindestens 84 Behandlungstagen (7 Tage x 12 Wochen = 84 Tage) pro Kalenderjahr. Entsprechend der Fachinformation können Patienten im Falle eines Rückfalls von weiteren Behandlungszyklen profitieren [2-4]. In einem Jahr können maximal 2 Behandlungszyklen mit einer Dauer von jeweils 24 Wochen durchgeführt werden, dies entspricht 336 Behandlungstagen (7 Tage x 48 Wochen = 336 Tage) pro Kalenderjahr. In der Studie DELTA FORCE wurde für den Wirkstoff Alitretinoin ausschließlich das Originalpräparat Toctino® verwendet, weshalb dieses ebenfalls neben dessen Generikum Alitrederm® für die Kostenberechnung dargestellt wird.

Dupilumab (Dupixent®)

Die Behandlung mit Dupilumab erfolgt gemäß Fachinformation bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis mit einer empfohlenen Initialdosis von 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) vor, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als Erhaltungsdosis [6]. Die Initialdosis wird nicht berücksichtigt, da diese nur einmalig zu Therapiebeginn verabreicht wird. Die Gabe erfolgt kontinuierlich, also unabhängig von der Erscheinungsfreiheit des Patienten. Bezogen auf ein Kalenderjahr mit 365 Tagen ergeben sich somit 26,1 Behandlungstage (= 365 Tage/14 Tage).

Upadacitinib (Rinvoq®)

Upadacitinib wird gemäß Fachinformation bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis einmal täglich angewendet [6]. Die Gabe erfolgt kontinuierlich, also unabhängig von der Erscheinungsfreiheit des Patienten. Bezogen auf ein Kalenderjahr mit 365 Tagen ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

Abrocitinib (Cibinqo®)

Abrocitinib wird gemäß Fachinformation bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis einmal täglich angewendet [7]. Die Gabe erfolgt kontinuierlich, also unabhängig von der Erscheinungsfreiheit des Patienten. Bezogen auf ein Kalenderjahr mit 365 Tagen ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Delgocitinib (Anzupgo®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Bei Bedarf, zweimal täglich	84 – 365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Alitretinoin (Toctino®/Alitrederm®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	1 Behandlungszyklus von mind. 12 Wochen bis zu 2 Behandlungszyklen von max. 24 Wochen, einmal täglich	84 – 336
Für die Subentität atopisches CHE			
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE (Subtyp atopisches Handekzem), bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Kontinuierlich, einmal alle 14 Tage	26,1
Upadacitinib (Rinvoq®)		Kontinuierlich, einmal täglich	365
Abrocitinib (Cibinqo®)		Kontinuierlich, einmal täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Delgocitinib (Anzupgo®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	84 – 365	0,6 g	100,8 g – 438 g
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alitretinoin (Toctino®/ Alitrederm®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	84 – 336	10 – 30 mg	840 – 10.080 mg (\cong 84 Weichkapseln à 10 mg – 336 Weichkapseln à 30 mg)
Für die Subentität atopisches CHE				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE (Subtyp atopisches Handekzem), bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	26,1	300 mg	7.830 mg (\cong 26,1 Fertigspritzen à 300 mg)
Upadacitinib (Rinvoq®)		365	15 – 30 mg	5.475 – 10.950 mg (\cong 365 Retardtabletten à 15 mg – 365 Retardtabletten à 30 mg)
Abrocitinib (Cibinqo®)		365	100 – 200 mg	36.500 – 73.000 mg (\cong 365 Filmtabletten à 100 mg – 365 Filmtabletten à 200 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des in Tabelle 3-8 angegebenen Jahresdurchschnittsverbrauchs für den jeweiligen Wirkstoff ergibt sich aus der Fachinformation, hier insbesondere aus den empfohlenen Angaben zu Behandlungsmodus, Dosierung und den Behandlungstagen pro Patient pro Jahr [1-7].

Zu bewertendes Arzneimittel

Delgocitinib (Anzupgo®)

Delgocitinib wird gemäß Fachinformation zweimal täglich dünn auf die betroffene Haut der Hände und Handgelenke aufgetragen [1]. Zur Bestimmung des Verbrauchs pro Anwendung wurden die Daten aus den Studien DELTA 1 und DELTA 2 herangezogen. Dabei lag der durchschnittliche Tagesverbrauch in der Studie DELTA 1 bei 1,2 g pro Tag und in der Studie DELTA 2 bei 1,1 g pro Tag [11, 12]. Der durchschnittliche Verbrauch, der in den beiden Studien beobachtet wurde, zeigt somit eine hohe Konsistenz. Für die weiteren Berechnungen wird eine konservative Herangehensweise gewählt und ein Verbrauch von 1,2 g pro Tag und somit 0,6 g pro Anwendung angenommen. Bei 84 Behandlungstagen ergibt sich somit ein Verbrauch von 100,8 g Creme (=84 Tage × 2 Behandlungen pro Tag × 0,6 g) und bei der theoretischen Obergrenze von 365 Tage pro Jahr entsteht ein Verbrauch von 438 g Creme (=365 Tage × 2 Behandlungen pro Tag × 0,6 g). Für die minimale Therapiedauer von 12 Wochen ergibt sich ein Verbrauch von insgesamt 2 Tuben Delgocitinib à 60 g. Für die maximale Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von maximal 7,3 Tuben Delgocitinib à 60 g.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Alitretinoin (Toctino®/Alitrederm®)

Die empfohlene Dosierung bei einer Behandlung mit Alitretinoin beträgt 10 mg oder 30 mg einmal täglich [2-4]. Bei 84 Behandlungstagen im Jahr ergibt sich somit als Untergrenze der Spanne ein Verbrauch von 84 Weichkapseln à 10 mg, entsprechend 840 mg. Die Obergrenze der Spanne ergibt sich aus 336 Behandlungstagen pro Kalenderjahr mit einem Verbrauch von 336 Weichkapseln à 30 mg, entsprechend 10.080 mg.

Dupilumab (Dupixent®)

Die Behandlung mit Dupilumab sieht eine empfohlene Initialdosis von 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) vor, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als Erhaltungsdosis [5]. Die Initialdosis wird nicht berücksichtigt, da diese nur einmalig zu Therapiebeginn verabreicht wird. Bei 26,1 Behandlungstagen ergibt sich in einem Kalenderjahr somit ein jährlicher Verbrauch von 26,1 Fertigspritzen à 300 mg. In Summe ergibt sich so ein jährlicher Verbrauch von 7.830 mg.

Upadacitinib (Rinvoq®)

Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg oder 30 mg einmal täglich [6]. Bei 365 Behandlungstagen ergibt sich somit als Untergrenze der Spanne ein Verbrauch von 365 Retardtabletten à 15 mg, als Obergrenze der Spanne ein Verbrauch von 365 Retardtabletten à 30 mg. In Summe ergibt sich so ein jährlicher Verbrauch von 5.475 mg bis 10.950 mg.

Abrocitinib (Cibinqo®)

Die empfohlene Anfangsdosis von Abrocitinib beträgt 100 mg oder 200 mg einmal täglich [7]. Für die Erhaltungstherapie beträgt die Dosis 100 mg einmal täglich, eine erneute Behandlung mit 200 mg einmal täglich kann in Erwägung gezogen werden. Die Anfangsdosis wird nicht berücksichtigt, da diese nur zu Therapiebeginn verabreicht wird. Bei 365 Behandlungstagen ergibt sich somit als Untergrenze der Spanne ein Verbrauch von 365 Filmtabletten à 100 mg, als Obergrenze der Spanne ein Verbrauch von 365 Filmtabletten à 200 mg. In Summe ergibt sich so ein jährlicher Verbrauch von 36.500 mg bis 73.000 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Delgocitinib (Anzupgo®)	Anzupgo® 60 g 20 mg/g PZN: 19375607 AVP: 953,25 €	899,10 € [2,00 € ^a); 52,15 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Alitretinoin (Toctino®)	Toctino 10 mg Weichkapseln 30 St 10 mg PZN: 6846011 AVP: 703,91 €	669,04 € [2,00 € ^a); 32,87 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	Toctino 30 mg Weichkapseln 30 St 30 mg PZN: 6846028 AVP: 703,91 €	669,04 € [2,00 € ^{a)} ; 32,87 € ^{b)}]
Alitretinoin (Alitrederm [®])	Alitrederm 10 mg Weichkapseln 30 St 10 mg PZN: 14320487 AVP: 511,87 €	486,12 € [2,00 € ^{a)} ; 23,75 € ^{b)}]
	Alitrederm 30 mg Weichkapseln 30 St 30 mg PZN: 14320493 AVP: 575,58 €	546,80 € [2,00 € ^{a)} ; 26,78 € ^{b)}]
Für die Subentität atopisches CHE		
Dupilumab (Dupixent [®])	Dupixent [®] 300 mg Inj.- Lsg.i.e.Fertigspr.m.Sich.Sys. 6 St 300 mg PZN: 12727291 AVP: 3.908,39 €	3.686,47 € [2,00 € ^{a)} ; 219,92 € ^{b)}]
Upadacitinib (Rinvoq [®])	Rinvoq [®] 15 mg Retardtabletten 90 St 15 mg PZN: 15620369 AVP: 3.515,59 €	3.513,59 € [2,00 € ^{a)} ; 0,00 €]
	Rinvoq [®] 30 mg Retardtabletten 90 St 30 mg PZN: 17397705 AVP: 4.486,38 €	4.484,38 € [2,00 € ^{a)} ; 0,00 €]
Abrocitinib (Cibinqo [®])	Cibinqo [®] 100 mg Filmtabletten 91 St 100 mg PZN: 17388014 AVP: 4.050,11 €	4.048,11 € [2,00 € ^{a)} ; 0,00 €]
	Cibinqo [®] 200 mg Filmtabletten 91 St 200 mg PZN: 17388066 AVP: 4.733,11 €	4.731,11 € [2,00 € ^{a)} ; 0,00 €]
Stand Lauer-Taxe: 01.10.2024 a) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V b) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die in Tabelle 3-9 angegebenen Preise sind auf Ebene der Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dargestellt. In diesem Fall werden, sofern zutreffend, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

Diese gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Für die Berechnung und Darstellung der Jahrestherapiekosten werden die Apothekenverkaufspreise der Lauer-Taxe (Preisabfrage für alle medikamentösen Therapien erfolgte am 01.10.2024 verwendet.

Die Kalkulation der Jahrestherapiekosten erfolgt unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für die GKV, also auf Grundlage der Packung und Packungsgrößenkombination, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch (falls eine Spanne vorliegt) am kostengünstigsten realisiert.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-10: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient ¹	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Delgocitinib (Anzupgo®)	Anzupgo® 60 g 20 mg/g	899,10 €	100,8 g Creme – 438,0 g Creme (≙ 2 Tuben à 60 g – 7,3 Tuben à 60 g)	1.798,20 € – 6.563,43 €
	<i>Arzneimittelkosten Delgocitinib</i>			1.798,20 € – 6.563,43 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient ¹	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alitretinoin (Toctino®)	Toctino® 30 St 10 mg	669,04 €	84 Weichkapseln à 10 mg – 336 Weichkapseln à 10 mg (≙ 3 – 12 Packungen)	2.007,12 € – 8.028,48 €
	Toctino® 30 St 30 mg	669,04 €	84 Weichkapseln à 30 mg – 336 Weichkapseln à 30 mg (≙ 3 – 12 Packungen)	2.007,12 € – 8.028,48 €
	<i>Arzneimittelkosten Toctino®</i>			2.007,12 € – 8.028,48 €
Alitretinoin (Alitrederm®)	Alitrederm® 30 St 10 mg	486,12 €	84 Weichkapseln à 10 mg – 336 Weichkapseln à 10 mg (≙ 3 – 12 Packungen)	1.458,36 € – 5.833,44 €
	Alitrederm® 30 St 30 mg	546,80 €	84 Weichkapseln à 30 mg – 336 Weichkapseln à 30 mg (≙ 3 – 12 Packungen)	1.640,40 € – 6.561,60 €
	<i>Arzneimittelkosten Alitrederm®</i>			1.458,36 € – 6.561,60 €
Für die Subentität atopisches CHE				
Dupilumab (Dupixent®)	Dupixent® 6 St 300 mg	3.686,47 €	26,1 Fertigspritzen à 300 mg (≙ 4,35 Packungen)	16.036,14 €
	<i>Arzneimittelkosten Dupilumab</i>			16.036,14 €
Upadacitinib (Rinvoq®)	Rinvoq® 90 St 15 mg	3.513,59 €	365 Retardtabletten à 15 mg (≙ 4,06 Packungen)	14.249,56 €
	Rinvoq® 90 St 30 mg	4.484,38 €	365 Retardtabletten à 30 mg (≙ 4,06 Packungen)	18.186,65 €
	<i>Arzneimittelkosten Upadacitinib</i>			14.249,56 € – 18.186,65 €
Abrocitinib (Cibinqo®)	Cibinqo® 91 St 100 mg	4.048,11 €	365 Filmtabletten à 100 mg (≙ 4,01 Packungen)	16.236,92 €
	Cibinqo® 91 St 200 mg	4.731,11 €	365 Filmtabletten à 200 mg (≙ 4,01 Packungen)	18.976,43 €
	<i>Arzneimittelkosten Abrocitinib</i>			16.236,92 € – 18.976,43 €
¹ Für die Berechnung der Arzneimittelkosten werden bei einer begrenzten Therapiedauer Teilmengen auf ganze Packungen aufgerundet.				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Delgocitinib (Anzupgo®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Entfällt		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alitretinoin (Toctino®/ Alitrederm®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Schwangerschaftsnachweis GOP: 32132	Einen Monat vor Behandlung, einmal monatlich während der Therapie sowie einen Monat nach Therapieende	5 – 13	
		Gynäkologische Grundpauschale GOP: 08211	Einmal pro Quartal	2 – 4	
		Beratung zur Empfängnisverhütung GOP: 01821	Einmal vor Behandlungsbeginn	1	
		<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die orale Kontrazeption</i>			
		Arzneimittel zur Kontrazeption (oral hormonell)	Kontinuierlich ab einen Monat vor der Behandlung bis einen Monat nach der Behandlung	152 – 365	
		<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die intrauterine Kontrazeption</i>			
		Arzneimittel zur Kontrazeption (intrauterin hormonell)	Einmal vor der Behandlung	1	
		Applikation eines Intrauterinpeppers GOP: 01830	Einmal vor der Behandlung	1	
Ultraschall nach Applikation eines Intrauterinpeppers GOP: 01831	Einmal vor der Behandlung	1			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Für die Subentität atopisches CHE				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE (Subtyp atopisches Handekzem), bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Entfällt		
Upadacitinib (Rinvoq®) Abrocitinib (Cibinqo®)		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) GOP: 32670	Einmal vor Therapiebeginn	1
		Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, zwei Ebenen GOP: 34241	Einmal vor Therapiebeginn	1
		Nachweis von HBsAg GOP: 32781	Einmal vor Therapiebeginn	1
		HBs-Antikörper GOP: 32617	Einmal vor Therapiebeginn	1
		HBc-Antikörper GOP: 32614	Einmal vor Therapiebeginn	1
		Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ GOP: 32823	Einmal vor Therapiebeginn	1
		Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie GOP: 32817	Einmal vor Therapiebeginn	1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-11 aufgeführten Angaben beziehen sich auf § 4 Abs. 8 AM-NutzenV, laut dem die Aufstellung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation darzustellen sind, wenn regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Die Vorgaben des G-BA sehen hierzu vor, lediglich Kosten aufzuführen, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Somit werden z. B. ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation (wie beispielsweise Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolges oder des Krankheitsverlaufes sowie für Routineuntersuchungen und ärztliche Honorarleistungen nicht berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Delgocitinib (Anzupgo®)

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Delgocitinib an, die regelhaft zu Unterschieden zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie führen würden [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Alitretinoin (Toctino®/Alitrederm®)

Bei der Behandlung mit Alitretinoin fallen bei Frauen im gebärfähigen Alter zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm an. Das Schwangerschaftsverhütungsprogramm für Alitretinoin umfasst gemäß Fachinformation eine umfangreiche Beratung durch den behandelnden Arzt über die teratogene Wirkung von Alitretinoin, regelmäßige ärztlich beaufsichtigte Schwangerschaftstests und die Anwendung von Empfängnisverhütung [2-4].

Gemäß Fachinformation und Rote-Hand-Brief muss ein ärztlich überwachter Schwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung, idealerweise einmal monatlich während der Behandlung sowie einen Monat nach Therapieende durchgeführt werden [2-4, 13]. Bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen (entsprechend 3 Monaten) müssen demnach insgesamt 5 Schwangerschaftsnachweise durchgeführt werden: einmal vor Beginn der Behandlung, dreimal während der Behandlung, sowie einmal nach der Behandlung. Bei einer Behandlungsdauer von 48 Wochen (11 Monaten) müssen entsprechend 13 Schwangerschaftsnachweise durchgeführt werden: einmal vor Beginn der Behandlung, 11-mal während der Behandlung, sowie einmal nach der Behandlung.

Zur Empfängnisverhütung muss gemäß Fachinformation mindestens eine zuverlässige, nutzerunabhängige Methode oder zwei sich ergänzende nutzerabhängige Methoden zur Empfängnisverhütung, einen Monat vor der Behandlung, während des Behandlungszeitraums und mindestens einen Monat nach der Behandlung erfolgen [2-4]. Als zuverlässige,

nutzerunabhängige Methode zur Empfängnisverhütung wird die Anwendung eines hormonellen Intrauterinpessars herangezogen [14]. Die Anwendung eines Intrauterinpessars erfolgt mindestens einen Monat vor Behandlungsbeginn mit Alitretinoin und über den gesamten Behandlungszeitraum bis einen Monat nach Behandlungsende. Das Einsetzen des Intrauterinpessars erfolgt einmalig. Die Schwangerschaftsverhütung mittels eines Intrauterinpessars erfordert das Einsetzen des Wirkstofffreisetzungssystems in den Uterus der Patientin durch den behandelnden Arzt (GOP: 01830) und eine anschließende Untersuchung der korrekten Positionierung des Pessars mittels Ultraschalls (GOP: 01831).

Zusätzlich wird als nutzerabhängige Methode die Anwendung oraler hormoneller Antikonzeptiva herangezogen, welche allerdings mit einer weiteren Methode zur Empfängnisverhütung (Barrieremethode) zu kombinieren ist [2-4, 14]. Die Therapie mit einem oralen Kontrazeptivum, muss ebenfalls mindestens einen Monat vor Therapiebeginn mit Alitretinoin erfolgen und über den gesamten Behandlungszeitraum bis einen Monat nach Ende der Behandlung fortgesetzt werden. Bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen (entsprechend 3 Monaten) muss demnach eine Therapie über 5 Monate bzw. 152 Tage (5 Monate x 30,4 Tage = 152 Behandlungstage) erfolgen. Bei einer Behandlungsdauer über 48 Wochen (entsprechend 11 Monaten) muss die Therapie über ein Kalenderjahr hinaus fortgesetzt werden, weswegen hier die Therapie über 1 Kalenderjahr à 365 Tagen dargestellt wird.

Die Erstattung der hormonellen Antikonzeption ist zu Lasten der GKV über das vollendete 22. Lebensjahr einer Patientin hinaus nur möglich, wenn die Verhütung einer Schwangerschaft im Rahmen einer Krankenbehandlung medizinisch indiziert ist, um von der Versicherten die Gefahr einer schwerwiegenden Schädigung des körperlichen oder geistig-seelischen Gesundheitszustands abzuwenden. Dies ist der Fall, wenn aufgrund einer Erkrankung Arzneimittel benötigt werden, die eine embryonale Schädigung befürchten lassen oder mit Sicherheit auslösen. In diesem Fall besteht für die gesetzlichen Krankenkassen die Verpflichtung, die Kosten für Kontrazeptiva zu erstatten (§ 27 SGB V in Verbindung mit BSG-Urteil vom 24.01.1990 – Az.:3 RK 18/88). Alitretinoin ist ein starkes menschliches Teratogen, das schwere und lebensbedrohliche Missbildungen beim ungeborenen Kind verursacht [2-4]. Als verpflichtender Teil der Zulassung dient das Schwangerschaftsverhütungsprogramm dazu das Risiko des Auftretens von angeborenen Missbildungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Alitretinoin zu erhöhen. Die kontrazeptive Therapie bei Anwendung von Alitretinoin ist daher zu Lasten der GKV erstattungsfähig. Aufgrund der hohen Prävalenz von CHE bei Frauen und dem hohen Anteil von Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitt 3.2.3) betrifft dies weiterhin einen wesentlichen Anteil der Zielpopulation.

Darüber hinaus sind die mit der Anwendung einer kontrazeptiven Therapie anfallenden Kosten für die Beratung zur Empfängnisverhütung (GOP: 01821) und die gynäkologische Grundpauschale (GOP: 08211) durch die GKV zu erstatten. Die ärztliche Beratung zur Empfängnisverhütung findet einmal vor Behandlungsbeginn mit Alitretinoin statt. Aufgrund des notwendigen Ausschlusses einer Schwangerschaft durch einen ärztlich beaufsichtigten Schwangerschaftstest ist die gynäkologische Grundpauschale mindestens über 2 Quartale bei

einer Behandlung mit Alitretinoin über 12 Wochen und bei einer Behandlung über 48 Wochen für bis zu 4 Quartale anzusetzen.

Dupilumab (Dupixent®)

Laut Fachinformation fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Dupilumab an, die regelhaft zu Unterschieden zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie führen würden [5].

Upadacitinib (Rinvoq®)

Vor der Behandlung mit Upadacitinib ist ein Tuberkulose-Screening durchzuführen [6]. Hierfür fallen einmalig Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer Bacille-Calmette-Guérin [BCG])) sowie für Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane an. Zudem sollen die Patienten vor Beginn und während einer Therapie mit Upadacitinib auf das Vorliegen einer viralen Hepatitis geprüft werden. Hierfür fallen einmalig Kosten für die serologische Stufendiagnostik, bestehend aus der Untersuchung von Hepatitis-B-Surface (HBs)-Antigen, HBs-Antikörper, Hepatitis-B-Core (HBc)-Antikörper, Hepatitis-B-Virus (HBV)-Deoxyribonucleic Acid (DNA) sowie Hepatitis C-Virus-Ribonucleic acid (RNA) an.

Abrocitinib (Cibinqo®)

Vor der Behandlung mit Abrocitinib sollten die Patienten auf Tuberkulose getestet werden [7]. Hierfür fallen einmalig Kosten für einen Bluttest (quantitative Bestimmung einer in vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer Bacille-Calmette-Guérin [BCG])) sowie für Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane an. Zudem sollte vor und während der Therapie ein Screening auf eine Virushepatitis durchgeführt werden. Hierfür fallen einmalig Kosten für die serologische Stufendiagnostik, bestehend aus der Untersuchung von Hepatitis-B-Surface (HBs)-Antigen, HBs-Antikörper, Hepatitis-B-Core (HBc)-Antikörper, Hepatitis-B-Virus (HBV)-Deoxyribonucleic Acid (DNA) sowie Hepatitis C-Virus-Ribonucleic acid (RNA) an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung für die GKV in Euro
Schwangerschaftsnachweis GOP: 32132	1,30 €
Gynäkologische Grundpauschale GOP: 08211	17,54 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung für die GKV in Euro
Beratung zur Empfängnisverhütung GOP: 01821	8,47 €
Arzneimittel zur Kontrazeption (oral, hormonell) (Malina®) Desogestrel 75 µg 168 Filmtabletten PZN: 15865556 AVP: 26,93 €	0,14 € ¹
Arzneimittel zur Kontrazeption (intrauterin, hormonell) (Jaydess®) Levonogestrel 13,5 mg 1 Wirkstofffreisetzungssystem PZN: 11193120 AVP: 173,95 €	162,95 € ¹
Applikation eines Intrauterinpeessars GOP: 01830	21,24 €
Ultraschall nach Applikation eines Intrauterinpeessars GOP: 01831	15,51 €
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-Complex (außer BCG) GOP: 32670	58,00 €
Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, zwei Ebenen GOP: 34241	17,42 €
Nachweis von HBsAg GOP: 32781	5,50 €
HBs-Antikörper GOP: 32617	5,50 €
HBc-Antikörper GOP: 32614	5,90 €
Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ GOP: 32823	89,50 €
Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie GOP: 32817	89,50 €
¹ Kosten pro Leistung abzgl. der Herstellerzwangsabschläge nach § 130a Abs. 1 SGB V und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der jeweiligen Fachinformation von Delgocitinib, Alitretinoin, Dupilumab, Upadacitinib und Abrocitinib [1-

7]. Die Kosten der GKV-Leistungen sind dem Katalog des einheitlichen-Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Stand 3. Quartal 2024 entnommen [15].

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Delgocitinib (Anzupgo®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Entfällt	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Alitretinoin (Toctino®/Alitrederm®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Schwangerschaftsnachweis	6,50 € – 16,90 €
		Gynäkologische Grundpauschale	35,08 € – 70,16 €
		Beratung zur Empfängnisverhütung	8,47 €
		<i>Zusatzkosten für die orale Kontrazeption</i>	
		Arzneimittel zur Kontrazeption (oral, hormonell)	23,46 € ¹ – 50,97 €
		<i>Zusatzkosten für die intrauterine Kontrazeption</i>	
		Arzneimittel zur Kontrazeption (intrauterin, hormonell)	162,95 €
		Applikation eines Intrauterinpeessars	21,24 €
		Ultraschallkontrolle nach Applikation eines Intrauterinpeessars	15,51 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Kosten des Schwangerschafts- verhütungsprogramms	73,51 € – 295,23 € ²
Für die Subentität atopisches CHE			
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE (Subtyp atopisches Handekzem), bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	Entfällt	
Upadacitinib (Rinvoq®) Abrocitinib (Cibinqo®)		Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon- gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) GOP: 32670	58,00 €
		Röntgenübersichtsaufnah- me der Brustorgane, zwei Ebenen GOP: 34241	17,42 €
		Nachweis von HBsAg GOP: 32781	5,50 €
		HBs-Antikörper GOP: 32617	5,50 €
		HBc-Antikörper GOP: 32614	5,90 €
		Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ GOP: 32823	89,50 €
Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus- DNA zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie GOP: 32817		89,50 €	
¹ Aufgrund der begrenzten Therapiedauer von 152 Behandlungstagen wird der Verbrauch auf eine volle Packung aufgerundet. ² Die Kostenspanne ergibt sich aus der Addition der anfallenden Kosten für alle Patientinnen (gynäkologische Grundpauschale, Beratung zur Empfängnisverhütung, Schwangerschaftstests) und den Kosten für die dargestellten Maßnahmen zur Kontrazeption (entweder oral oder intrauterin).			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Delgocitinib (Anzupgo®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	1.798,20 € – 6.563,43 €	entfällt	entfällt	1.798,20 € – 6.563,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alitretinoin (Toctino®)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	2.007,12 € – 8.028,48 €	0,00 € – 295,23 € ¹	entfällt	2.007,12 € – 8.323,71 € ¹
Alitretinoin (Alitrederm®)	Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	1.458,36 € – 6.561,60 €	0,00 € – 295,23 € ¹	entfällt	1.458,36 € – 6.856,83 € ¹
Für die Subentität atopisches CHE					
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit	16.036,14 €	entfällt	entfällt	16.036,14 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Upadacitinib (Rinvoq®)	mittelschwerem bis schwerem CHE (Subtyp atopisches Handekzem), bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind	14.249,56 € – 18.186,65 €	271,32 €	entfällt	14.520,88 € – 18.457,97 €
Abrocitinib (Cibinqo®)		16.236,92 € – 18.976,43 €	271,32 €	entfällt	16.508,24 € – 19.247,75 €

¹Die Kosten für das Schwangerschaftsverhütungsprogramm bei einer Behandlung mit Alitretinoin 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.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Höhe der Versorgungsanteile von Delgocitinib bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem, für die eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden unzureichend oder ungeeignet ist, hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie beispielsweise den Versorgungsanteilen verfügbarer Therapieoptionen, der Verträglichkeit und Kontraindikationen sowie der Patientenpräferenz. Die Behandlung von CHE erfolgt grundsätzlich im ambulanten Bereich. Eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile ist somit nicht erforderlich.

Delgocitinib ist kontraindiziert bei allen Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Anzupgo® genannten sonstigen Bestandteile aufweisen [1].

Anzupgo[®] weist eine sehr gute Verträglichkeit auf. Bezogen auf Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden in den Studien DELTA FORCE, DELTA 1 und DELTA 2 studienübergreifend nur selten Behandlungsabbrüche beobachtet. Die Rate an Therapieabbrüchen wird daher als vernachlässigbar betrachtet.

Mit Alitretinoin stand bisher nur eine explizit zugelassene Therapieoption für Patienten mit schwerem chronischem Handekzem, das auf die Behandlung mit potenten topischen Kortikosteroiden nicht anspricht, zur Verfügung. Alitretinoin kann allerdings nicht bei allen Patienten angewendet werden und belastet die Patienten mit relevanten Nebenwirkungen (siehe auch Abschnitt 3.2.2). So liegen z. B. Kontraindikationen für schwangere oder stillende Patientinnen oder auch für Patienten mit bestimmten Erkrankungen des Lipidstoffwechsels vor. Zudem treten häufig Nebenwirkungen wie z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Konjunktivitis auf [2-4]. Dupilumab und die JAK-Inhibitoren Abrocitinib und Upadacitinib sind ausschließlich bei atopischem CHE zugelassen und werden als Dauertherapie angewendet. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben liegen für die systemischen JAK-Inhibitoren relevante Risiken und Nebenwirkungen vor [6, 7]. Aber auch unter Dupilumab werden belastende Nebenwirkungen wie bspw. Konjunktivitis häufig beobachtet [5]. Als kontinuierliche Therapie müssen Patienten die Arzneimittel auch bei einer Remission weiter anwenden, was das Risiko für Nebenwirkungen steigert.

Delgocitinib stellt somit eine wirksame und sehr gut verträgliche Erweiterung des Therapiespektrums dar. Das bedarfsorientierte Anwendungsschema von Delgocitinib ist im Sinne des Patientennutzens einfach und praktikabel. Somit wird Delgocitinib zukünftig einen wichtigen Stellenwert als neue Therapieoption bei CHE einnehmen und die bisher eingesetzten systemischen Therapien zum Teil ersetzen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da keine valide Prognose zu den erwarteten Versorgungsanteilen abgegeben werden kann, ist auch der Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht verlässlich abschätzbar. Als erstes zugelassenes Arzneimittel für Patienten mit mittelschwerem CHE und in Anbetracht der bekannten Nachteile von Alitretinoin wird sowohl bei mittelschwerem als auch bei schwerem CHE ein hoher Anteil an der Versorgung erwartet. Im Gegensatz zu den Biologika und JAK-Inhibitoren bei atopischem CHE, die eine kontinuierliche Therapie darstellen, wird Delgocitinib nach Bedarf angewendet. Aufgrund der daraus resultierenden therapiefreien Intervalle reduzieren sich die Zeiträume unter Behandlung. Zudem stellt das beruflich bedingte CHE eine Berufskrankheit dar (BK Nr. 5101). Da bei Berufskrankheiten die gesetzlichen Unfallversicherungsträger und nicht die GKV zuständig sind, werden die Jahrestherapiekosten für beruflich bedingte CHE mit Anerkennung der BK 5101 für die GKV entfallen. Der Versorgungsanteil von Delgocitinib wird somit deutlich unterhalb der Größe der Zielpopulation liegen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen zu den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln inklusive Behandlungsmodus und Verbrauch wurden dem Arzneimittel-Informationssystem des Portals PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/) sowie der Seite www.fachinfo.de entnommen. Zudem wurden frühere Beschlüsse und deren Tragende Gründe auf der Website des G-BA (www.g-ba.de/) berücksichtigt.

Die Informationen zu Kosten und Packungsgrößen der Arzneimittel entstammen der Lauer-Taxe und entsprechen dem Stand vom 01.10.2024.

Informationen zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf früheren Beschlüssen des G-BA (www.g-ba.de) im Anwendungsgebiet und den Fachinformationen zu Delgocitinib sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. LEO Pharma A/S (2024): Anzupgo[®] 20 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 08.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Toctino 10 mg Weichkapseln; Toctino 30 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3. Dermapharm AG (2019): Alitrederm® 10 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: April 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Dermapharm AG (2019): Alitrederm® 30 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: April 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigen; Fachinformation. Stand: Juni 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Pfizer Europe MA EEIG (2021): Cibinqo® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2024 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Bauer A, et al. (2023): S2k-Leitlinie Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-053>.
9. Ferrucci S, Persichini P, Gola M, Scandagli I, Pigatto P, Legori A, et al. (2021): DECISA Project (DERmatology Clinics in Italy: Survey on Alitretinoin): A real-life retrospective cohort multicenter study on 438 subjects with chronic hand eczema. *Dermatol Ther*; 34(3):e14911.
10. Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, Spickermann J, Stoeckel K, Edwards D, et al. (2011): Pharmacokinetics, efficacy and safety of alitretinoin in moderate or severe chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol*; 36 (Suppl 2):29-34.
11. LEO Pharma A/S (2023): Clinical trial report: A phase 3 clinical trial to confirm efficacy and evaluate safety of twice-daily delgocitinib cream 20 mg/g compared with cream vehicle for a 16-week treatment period in adult subjects with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 1) A randomised, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group, multi-site trial
12. LEO Pharma A/S (2023): Clinical trial report LP0133-1402: A phase 3 clinical trial to confirm efficacy and evaluate safety of twice-daily delgocitinib cream 20 mg/g compared with cream vehicle for a 16-week treatment period in adult subjects with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 2) A randomised, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group, multi-site trial
13. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, ACA Müller ADAG Pharma AG, Almirall Hermal GmbH, axicorp Pharma GmbH, Basics GmbH, CC Pharma GmbH, et al. (2024): Orale Retinoide (Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin) - Erinnerung an die bestehenden Einschränkungen zur Verhinderung der Exposition während der Schwangerschaft. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/rhb-retinoide-oral.pdf?__blob=publicationFile.
14. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2019): Checkliste / Bestätigungsformular für die Ärztin/den Arzt für die Verschreibung von Acitretin, Alitretinoin, Isotretinoin. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/a-f/acitretin-alitretinoin-isotretinoin-aerzte-harm.pdf?__blob=publicationFile.

15. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin (2024): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2024. [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Anzupgo[®] entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

Ausgelassene Dosis

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Beeinträchtigung der Leber und Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nichtmelanozytärer Hautkrebs

Bei Patienten, die mit topischen Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren behandelt wurden, wurde von nichtmelanozytärem Hautkrebs (NMSC), vor allem Basalzellkarzinomen, berichtet. Regelmäßige Hautuntersuchungen der Applikationsstelle werden für alle Patienten empfohlen, insbesondere für diejenigen mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung***Benzylalkohol***

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol (E 1519) pro Gramm Creme. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen oder leichte lokale Reizungen hervorrufen.

Butylhydroxyanisol

Butylhydroxyanisol (E 320) kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

Cetylstearylalkohol

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit topisch oder systemisch angewendetem Delgocitinib durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation für In-vitro-Wechselwirkungsstudien).

Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit systemischen Behandlungen ist als gering einzustufen, da die Metabolisierung von Delgocitinib begrenzt, die Anwendung auf eine kleine Körperoberfläche (Hände und Handgelenke) limitiert und die systemische Exposition von topisch angewendetem Delgocitinib minimal ist.

Die Anwendung von Delgocitinib in Kombination mit anderen topischen Arzneimitteln wurde nicht untersucht und eine gleichzeitige Anwendung auf denselben Hautarealen wird nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft***

Es liegen keine bzw. begrenzte Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) zur Anwendung von Delgocitinib bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheits-schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, die Anwendung von Anzupgo[®] während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling zu erwarten, da die systemische Exposition von Delgocitinib bei der stillenden Frau vernachlässigbar ist (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Anzupgo[®] kann während der Stillzeit angewendet werden.

Wenn Anzupgo® während der Stillzeit angewendet wird, sollte darauf geachtet werden, nach dem Auftragen der Creme auf die Hände und/oder Handgelenke direkten Kontakt mit der Brustwarze oder den umliegenden Bereichen zu vermeiden.

Bei der Pflege eines Säuglings sollte als Vorsichtsmaßnahme darauf geachtet werden, direkten Hautkontakt unmittelbar nach dem Auftragen von Anzupgo® auf die Hände und/oder Handgelenke zu vermeiden.

Fertilität

Es liegen keine Informationen hinsichtlich der Wirkung von Delgocitinib auf die Fertilität beim Menschen vor.

Basierend auf den Erkenntnissen bei weiblichen Ratten konnte gezeigt werden, dass die orale Verabreichung von Delgocitinib bei Expositionen, die deutlich über der humantherapeutischen Exposition lagen, zu verminderter Fertilität führte (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität bei männlichen Tieren.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Anzupgo® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Aufgrund der minimalen systemischen Resorption von Delgocitinib sind nach topischer Anwendung von Anzupgo® keine systemischen Symptome einer Überdosierung zu erwarten. Falls zu viel Creme aufgetragen wurde, kann die überschüssige Menge abgewischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: 1 Jahr

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung mit Anzupgo® sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung des chronischen Handekzems haben [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Anzupgo® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend – für Anzupgo® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses von Delgocitinib wurde die folgende Maßnahme (Tabelle 3-15) zur Risikominimierung veröffentlicht [3].

Tabelle 3-15: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Maßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung
Nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC) bei langfristiger Anwendung	<p><u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Eine Empfehlung für regelmäßige Hautuntersuchungen ist in der SmPC, Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, enthalten.</p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine</p>	<p><u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Erweiterte Sicherheitsüberwachung von NMSC-Ereignissen, die nach der Markteinführung gemeldet wurden.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen der Arzneimittelüberwachung:</u> Delgocitinib 20 mg/g Creme bei mittelschwerem bis schwerem CHE und Risiko des NMSC: eine auf einem landesweiten Register basierende Studie zur Langzeitsicherheit nach Zulassung (PASS). Abgabetermin für den finalen Studienbericht: 4. Quartal 2035</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend – es liegen keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels vor, die nicht bereits in den vorherigen Abschnitten genannt wurden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle wurde die aktuelle Fachinformation und Produktinformation von Anzupgo[®] und der EPAR verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. LEO Pharma A/S (2024): Anzupgo[®] 20 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 08.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2024): Anzupgo : EPAR - Product information. [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/anzupgo-epar-product-information_de.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2024): Assessment report Anzupgo. [Zugriff: 30.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/anzupgo-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der

Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend [1]			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Delgocitinib (Anzupgo[®]) ist September 2024 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Aus der Fachinformation von Delgocitinib [1] ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version mit Stand 3. Quartal 2024 verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. LEO Pharma A/S (2024): Anzupgo[®] 20 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 08.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin (2024): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2024. [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf.