

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Delgocitinib

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse

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

Studie DELTA FORCE für die Nutzenbewertung nicht geeignet

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DELTA FORCE nicht umgesetzt

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

Zusätzliche Aspekte: Vorgelegte Analysen für die Nutzenbewertung nicht geeignet

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Delgocitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Delgocitinib.

Tabelle 3: Delgocitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.