Fragen des pharmazeutischen Unternehmers aus der Beratungsanforderung:

2025-B-319

Delgocitnib zur Behandlung des chronischen Handekzems (Alter 12 bis 17 Jahre)

Verweis auf andere Verfahren (Erwachsene):

- *D-1121 Delgocitinib (Beschluss vom 03.04.2025)*
- *2023-B-176 Delgocitinib (UA am 29.08.2023)*
- *2021-B-389 Delgocitinib (UA am 21.12.2021)*
- *2021-B-047 Abrocitinib (UA am 27.04.2021)*
- *2019-B-074 Delgocitinib (UA am 12.06.2019)*

I. Vorläufig geplantes Anwendungsgebiet

(Stand: Phase-III-RCT DELTA TEEN abgeschlossen, Zulassungsantrag für Q1/2026 geplant)

„Behandlung von mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem (CHE) bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind."

II. Fragen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stimmt der G-BA zu, dass die zVT für Delgocitinib zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem (CHE) bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind, wie folgt lautet: „Eine individualisierte Therapie aus topischer und systemischer Therapie."?

Position des pharmazeutischen Unternehmers

1. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet – Im angestrebten Anwendungsgebiet existieren für Jugendliche keine explizit zugelassenen Wirkstoffe. Ausschließlich der Wirkstoff Alitretinoin ist für Erwachsene mit CHE zugelassen. Zur Behandlung des atopischen Subtyps des CHE können bei Jugendlichen Arzneimittel zur Behandlung der AD zulassungsgemäß angewendet werden. Bezogen auf die geplante Indikation stellen für den Subtyp atopisches CHE die TCI Pimecrolimus (nur für mittelschweres atopisches Ekzem) und Tacrolimus, der systemische Calcineurininhibitor Ciclosporin, die IL-13-Antagonisten Dupilumab, Tralokinumab und Lebrikizumab, der IL-31-Antagonist Nemolizumab sowie die systemischen JAK-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib zugelassene Wirkstoffe für Jugendliche dar.

2. Nichtmedikamentöse Behandlungen – Als nichtmedikamentöse Maßnahme zur Behandlung des CHE steht grundsätzlich die Phototherapie mit ultravioletter (UV) Strahlung (UVA/NB- UVB) zur Verfügung (mit Ausnahme von UVA1-Bestrahlung).

3. Beschlüsse, Bewertungen und Empfehlungen des G-BA zur zVT im Indikationsgebiet – Im Anwendungsgebiet CHE bei Jugendlichen liegen keine Nutzenbewertungen des G-BA vor. Für Erwachsene mit CHE wurde Delgocitinib bereits nutzenbewertet (D-1121). Die für den Subtyp atopisches Handekzem unter Kriterium 1 genannten Wirkstoffe Abrocitinib, Baricitinib, Dupilumab, Tralokinumab, Lebrikizumab, Nemolizumab und Upadacitinib wurden der frühen Nutzenbewertung

in der Indikation der AD bei Jugendlichen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, unterzogen. Einzig für Dupilumab liegt in diesem Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen vor.

4. Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse – Für die Therapieempfehlungen zur Behandlung des CHE bei Jugendlichen wurden die AWMF-S2k-Leitlinie für die Therapie des Handekzems (2023) sowie die Leitlinie der European Society of Contact Dermatitis (2022) herangezogen. Hier ist zu beachten, dass diese Leitlinien mit Ausnahme der Phototherapie keine altersspezifischen Therapieempfehlungen geben. Die CHE-Leitlinien stimmen in ihren Empfehlungen größtenteils überein, deshalb wird im Folgenden eine Synopse der Empfehlungen wiedergegeben:

- Für Patienten, die auf topische Therapien unzureichend ansprechen, empfehlen beide Leitlinien mit den höchsten Empfehlungsgrad **Alitretinoin** bei schwerem CHE, die deutsche Leitlinie auch bei mittelschwerem CHE. Damit ist Alitretinoin der einzige systemische Wirkstoff, der leitlinienübergreifend stark empfohlen wird und somit eine geeignete zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Delgocitinib darstellt.
- Auch für **TCS** liegen starke Empfehlungen vor. Aufgrund der geplanten Indikation („Patienten […], bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind“) stellen TCS allerdings keine geeignete Therapieoption für die vorliegende Patientenpopulation dar. Insbesondere können TCS höherer Potenz nicht als langfristige Therapie verwendet werden, da (sehr) stark wirksame Glukokortikoide den Aufbau des Stratum corneum hemmen und somit zu Hautatrophie führen und auf lange Sicht die Barrierefunktion der Haut massiv schädigen können. Daher können TCS nur im Einzelfall und insbesondere als kurzfristige ergänzende topische Therapie in Kombination mit einer Systemtherapie wie Dupilumab in Erwägung gezogen werden.
- Des Weiteren können auch **systemische Kortikosteroide** nur in Einzelfällen bei akuten und schweren Entzündungen in Kombination mit anderen Therapeutika eingesetzt werden. Eine langfristige oder wiederholte Anwendung soll aufgrund dauerhafter Nebenwirkungen vermieden werden.
- Laut der CHE-Leitlinien sollte **Ciclosporin** nur bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CHE eingesetzt werden, bei denen Refraktärität oder Kontraindikationen gegenüber der Erstlinientherapie und Zweitlinientherapie bestehen. Diese schwache Empfehlung gilt unabhängig vom CHE-Subtyp; liegt aber mit Ausnahme des atopischen Subtyps außerhalb der Zulassung (Off-Label). Weiterhin erfordert die Therapie mit Ciclosporin eine sorgfältige Überwachung, da sie mit potenziell schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie Malignitätsrisiko, Nephrotoxizität, Bluthochdruck und erhöhtem Infektionsrisiko verbunden sein kann.
- Neben der schwachen Empfehlungsstärke für den Einsatz der **Phototherapie** in den CHE-Leitlinien ist zu beachten, dass diese ausschließlich und explizit für Erwachsene empfohlen wird. Zudem soll die Phototherapie wegen der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis zur Vermeidung eines erhöhten Krebsrisikos nicht für Langzeitbehandlungen verwendet werden. Aufgrund der Chronizität der Erkrankung ist eine Phototherapie daher nicht zweckmäßig.
- Der TCI **Tacrolimus** wird in den CHE-Leitlinien nur eingeschränkt empfohlen. Für **Pimecrolimus** liegen widersprüchliche Daten vor und es konnte keine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden, sodass keine Empfehlung zur Therapie bei CHE gegeben wird. Weiterhin ist für TCI allgemein keine stärkere Wirkung als unter der Behandlung mit TCS zu erwarten.

Für den atopischen Subtyp des CHE wurden ergänzend zu den CHE-Leitlinien die deutsche S3-Leitlinie zur Atopischen Dermatitis (2023) sowie die EuroGuiDerm-Leitlinie (2025) herangezogen, welche auch spezifische Angaben zur Behandlung jugendlicher Patienten machen. Die Leitlinien geben folgende Empfehlungen für Jugendliche mit AD: TCS und TCI werden jeweils stark empfohlen, wobei TCI nicht in allen Wirkstärken bei Jugendlichen zugelassen sind. Die Phototherapie wird nur

sehr eingeschränkt empfohlen, wobei die häufige und langfristige Anwendung vermieden werden soll. Systemische Kortikosteroide erhalten in der deutschen S3-Leitlinie eine geringe Empfehlung, werden in der EuroGuiDerm-Leitlinie jedoch explizit nicht für Jugendliche empfohlen. Auch bei Ciclosporin unterscheiden sich die Empfehlungen in der Stärke. Grundsätzlich ist es in beiden Leitlinien empfohlen, wobei die EuroGuiDerm-Leitlinie eine starke Empfehlung ausspricht, während im deutschen Versorgungskontext eine offene Empfehlung vorliegt. Alitretinoin wird in den AD-Leitlinien ausschließlich für schwere Verlaufsformen des CHE empfohlen; in der deutschen S3-Leitlinie für Erwachsene und in der EuroGuiDerm-Leitlinie unabhängig vom Alter. Über die Empfehlungen der CHE-Leitlinien hinaus empfehlen die AD-Leitlinien verschiedene Biologika und JAK-Inhibitoren, die für die systemische Behandlung mittelschwerer bis schwerer AD ab dem 12. Lebensjahr zugelassen sind. Dazu zählen die Wirkstoffe Abrocitinib, Baricitinib, Dupilumab, Lebrikizumab, Tralokinumab und Upadacitinib. Die Empfehlungsstärke ist für alle genannten Biologika und JAK-Inhibitoren hoch.

Fazit – Basierend auf den eingeschränkten Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet des CHE bei Jugendlichen sowie der Heterogenität der Erkrankung stellt eine individualisierte Therapie unter Auswahl topischer und systemischer Therapien die zVT dar. Dabei kommen grundsätzlich Alitretinoin für alle CHE-Subtypen sowie Dupilumab für den Subtyp atopisches CHE infrage, beide ggf. in Kombination mit topischen Calcineurin-Inhibitoren (TCI) und/oder topischen Corticosteroiden (TCS).

Position des G-BA:

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem chronischen Handekzem, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Delgocitinib:

- Individualisierte Therapie aus topischer und systemischer Therapie

Hinweise:

- Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Ausprägung der Erkrankung, der Subentität und der Vortherapie getroffen.
- Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
- 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.
- Im Rahmen der individualiserten Therapie können zur Behandlung aller Subentitäten des chronischen Handekzems topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV in Frage kommen.
- 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.

- Sofern eine Therapie mit einem topischen Glukokortikoid (ggf. in höherer Potenz) in Frage kommt, kann auch diese im Rahmen einer individualisierten Therapie in Erwägung gezogen werden.
- Systemische Glukokortikoide (OCS) können auch bei Kindern im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie angezeigt sein. Falls eine OCS-Schubtherapie im Rahmen einer Rescue-Therapie indiziert ist, sollte dies in beiden Armen einer Studie erlaubt sein.
- Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die initiale individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z.B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.).
- Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.
- Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

<u>zur Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u>

Der pharmazeutische Unternehmer erachtet eine individualisierte Therapie unter Auswahl topischer und systemischer Therapien, wie Alitretinoin (für alle CHE-Subtypen), Dupilumab (für den Subtyp atopisches CHE) und beide ggf. in Kombination mit topischen Calcineurin-Inhibitoren (TCI) und/oder topischen Corticosteroiden (TCS) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der G-BA erachtet ebenfalls eine individualisierte Therapie unter Auswahl topischer und systemischer Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie, sieht jedoch topische Glukokortikoide sowie bei der Subentität „atopisches Handekzem“ zusätzlich die topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) und Dupilumab als zweckmäßige Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet an. Alitretionin ist für die Behandlung der Jugendlichen nicht zugelassen und stellt aus Sicht des G-BA keine geeignete Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.