



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Tildrakizumab

Vom 2. Mai 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15
5. Beschluss	17
6. Anhang	22
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B. Bewertungsverfahren.....	25
1. Bewertungsgrundlagen	25
2. Bewertungsentscheidung.....	25
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2 Nutzenbewertung	25
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	25
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
2.2.4 Therapiekosten	25
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	26
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	31
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	33
5.1 Stellungnahme: Amiral Hermal GmbH	33
5.2 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	64

5.3	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	71
5.4	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	78
5.5	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH	84
5.6	Stellungnahme: LEO Pharma GmbH	90
5.7	Stellungnahme: Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V.....	101
5.8	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	107
5.9	Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	114
5.10	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Alexander Nast	125
5.11	Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin für DDG	132
5.12	Stellungnahme: Dr. Ralph von Kiedrowski für BVDD.....	148
D.	Anlagen	155
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	155
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	172

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tildrakizumab ist der 15. November 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. November 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen,

nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tildrakizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tildrakizumab (Ilumetri®) gemäß Fachinformation

Ilumetri® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.
 - Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
 - Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Patientenpopulation a)

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, sind grundsätzlich die Biologika Adalimumab, Brodalumab, Certolizumab Pegol, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab zugelassen.

Patientenpopulation b)

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, sind grundsätzlich die *TNF-alpha-Inhibitoren* Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die *Interleukin-Antagonisten* Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab, der *Phosphodiesterase-Inhibitor* Apremilast sowie der Wirkstoff Dimethylfumarat zugelassen.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nicht-medikamentösen Therapien in Betracht.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 27. November 2015.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 17. August 2017.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 17. August 2017.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Brodalumab vom 1. März 2018.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dimethylfumarat vom 16. März 2018.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Guselkumab vom 17. Mai 2018.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das zu bewertende Anwendungsgebiet in zwei Patientengruppen unterteilt: Patientengruppe a) umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen. Patientengruppe b) umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jeweils auf Basis einer direkt vergleichenden Studie wurde gezeigt, dass eine Biologika-Therapie mit den *Interleukin-Inhibitoren* Guselkumab, Ixekizumab oder Secukinumab bezüglich des therapielevanten Nutzens einer Therapie mit Fumarsäureestern deutlich überlegen ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die drei genannten Biologika im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie jeweils mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet. Auf Basis dieser bewerteten Studien kann nicht mehr abgeleitet werden, dass für Patienten ohne bisherige systemische Therapie eine medikamentöse Intervention mit Fumarsäureestern als gleichermaßen zweckmäßig mit einer Behandlung mit Biologika eingestuft werden kann. Aus diesen Studienergebnissen sowie der zwischenzeitlich etablierten Versorgungspraxis und den Stellungnahmen der klinischen Fachgesellschaften zeigt sich, dass die konventionellen und die biologischen Therapien unterschiedliche Patientenkollektive adressieren. In Anlehnung an die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis² wird daher differenziert zwischen Patienten, bei denen die systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird und Patienten, bei denen konventionelle First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, weshalb die systemische First-Line-Therapie nicht mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird. Derzeit sind als nicht konventionelle Wirkstoffe in dieser Therapielinie ausschließlich Biologika zugelassen. Da für die Behandlung mit dem *Interleukin-23-Antagonisten* Tildrakizumab in der systemischen First-Line-Therapie nur jene Patienten infrage kommen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie keine konventionelle Therapie, sondern die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, sind nur diese Patienten von der Zielpopulation (entsprechend der Patientenpopulation a) umfasst.

Im Umkehrschluss entsprechen Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) angezeigt ist, nicht der Zielpopulation eines Biologikums. Demzufolge stellen diese Patienten keine geeignete Vergleichsgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab dar.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung für Tildrakizumab vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten für Patientenpopulation a) und b) beziehen sich jeweils auf einen Vergleich gegenüber einem Wirkstoff, der weder vor der aktuellen Anpassung noch nach der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von dieser umfasst ist. Der pharmazeutische Unternehmer wurde im August 2018 darüber informiert, dass Fumarsäureester für Patientenpopulation a) nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird. Etanercept war zu keinem Zeitpunkt Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b).

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

Patientenpopulation a)

Die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis² empfiehlt für Patienten in der systemischen First-Line-Therapie, bei denen konventionelle First-Line-Therapien (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin) keinen ausreichenden

² Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris; Update 2017 [online]. AWMF-Registernr. 013-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 10.04.2019]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.

Therapieerfolg erwarten lassen, die Behandlung mit dem *TNF-alpha-Inhibitor* Adalimumab oder dem *Interleukin-Inhibitor* Secukinumab.

Erst nach Fertigstellung der genannten Leitlinie wurden die Biologika Brodalumab, Guselkumab und Ixekizumab in Deutschland zugelassen, so dass diese in den Empfehlungen nicht berücksichtigt werden konnten.

Die *Interleukin-Inhibitoren* Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie bewertet. Dabei konnten Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern zeigen. Demzufolge sind die genannten Biologika für Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, als zweckmäßig anzusehen. Somit sind neben Adalimumab und Secukinumab auch Guselkumab und Ixekizumab Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der *Interleukin-Antagonist* Brodalumab konnte hingegen im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V keinen Zusatznutzen gegenüber den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen, sodass dieser nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternative angesehen wird.

Vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz werden daher für Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, die Biologika Adalimumab, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Patientenpopulation b)

Patientengruppe b) umfasst Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Dies bezieht sich sowohl auf konventionelle Wirkstoffe als auch auf Biologika.

Gemäß der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis² werden für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Biologika Adalimumab, Infliximab, Secukinumab und Ustekinumab empfohlen. Ebenfalls erwähnt werden die Wirkstoffe Etanercept und Apremilast. Allerdings wird sowohl für Etanercept als auch für Apremilast eine schwächere Empfehlung ausgesprochen. Es zeigt sich für Etanercept anhand der vorliegenden Evidenz eine geringere Wirksamkeit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Für den *Phosphodiesterase-Inhibitor* Apremilast konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V kein Zusatznutzen gegenüber den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Biologika festgestellt werden, weshalb dieser ebenfalls nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.

Die *Interleukin-Antagonisten* Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab erhielten im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Behandlung von Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, einen Zusatznutzen und sind daher neben Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der Zusatznutzen des *Interleukin-Antagonisten* Brodalumab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, nicht quantifiziert werden. Somit lässt sich der therapeutische Stellenwert von Brodalumab

derzeit noch nicht abschließend beurteilen, weshalb dieses Biologikum nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.

Vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz werden daher für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Biologika Adalimumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tildrakizumab wie folgt bewertet:

- a) Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer konnte für Patientenpopulation a) keine direktvergleichende Studie von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen.

Für Tildrakizumab identifizierte der pharmazeutische Unternehmer eine RCT zum Vergleich von Tildrakizumab versus Etanercept und damit Etanercept als möglichen Brückenkomparator. Er konnte jedoch keine geeignete Studie vorlegen, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Etanercept eignet. Somit reichte der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ein.

Stattdessen werden im Dossier Ergebnisse unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Für Tildrakizumab identifizierte der pharmazeutische Unternehmer die beiden Studien *P011* und *P010*, von denen er für eine Teilpopulation jeweils die Studienarme Tildrakizumab in der Dosierung 100 mg heranzieht. Für die Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer von den RCTs *PRIME*, *RHBZ* und *POLARIS* jeweils die Studienarme mit Fumarsäureestern heran. Da Fumarsäureester jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, sind die vorgelegten Daten unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien für die vorliegende Nutzenbewertung von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant.

Insgesamt legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

- b) Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Patientenpopulation b) legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte Studie *P011* vor. Eingeschlossen wurden

erwachsene Patienten mit vorwiegender Plaque-Psoriasis, für die eine Phototherapie oder systemische Therapie infrage kommt. Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung der entsprechenden Teilpopulation die beiden Studienarme heran, in denen jeweils Tildrakizumab (100 mg) oder Etanercept eingesetzt wurden. Da Etanercept jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, sind die vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Insgesamt legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ilumetri® mit dem Wirkstoff Tildrakizumab. Tildrakizumab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen

und

- b) erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Biologika Adalimumab, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine vergleichenden Daten gegenüber einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens für Tildrakizumab keine geeigneten Daten für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Biologika Adalimumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT *P011* vor, in der Tildrakizumab mit Etanercept verglichen wird. Da der Wirkstoff Etanercept jedoch nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist, liegen keine vergleichenden Daten gegenüber einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens für Tildrakizumab keine geeigneten Daten für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Diese stützen sich für Patientenpopulation a) auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015³. Die Patientenzahlen für Patientenpopulation b) beziehen sich auf den Beschluss des G-BA zu Apremilast im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015⁴.

Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst die Patientenpopulation a) nur jene Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen. Patienten hingegen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie die Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester) angezeigt ist, sind nicht von der Patientenpopulation a) umfasst. Demzufolge ist bei den angegebenen Patientenzahlen für Patientenpopulation a) von einer deutlichen Überschätzung auszugehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ilumetri® (Wirkstoff: Tildrakizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Februar 2019):

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

Bei Patienten, die nach 28 Behandlungswochen kein Ansprechen auf die Therapie mit Tildrakizumab zeigen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

³ Beschluss vom 27. November 2015 zu Secukinumab.

⁴ Beschluss vom 6. August 2015 zu Apremilast.

Tildrakizumab	kontinuierlich; alle 12 Wochen	4,3	1	4,3 ⁵
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Adalimumab	kontinuierlich; alle 2 Wochen	26	1	26
Guselkumab	kontinuierlich, alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Ixekizumab	kontinuierlich; alle 4 Wochen	13	1	13
Secukinumab	kontinuierlich; 1 x monatlich	12	1	12
Patientenpopulation b)				
Adalimumab	kontinuierlich; alle 2 Wochen	26	1	26
Guselkumab	kontinuierlich, alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Infliximab	kontinuierlich; alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Ixekizumab	kontinuierlich; alle 4 Wochen	13	1	13
Secukinumab	kontinuierlich; 1 x monatlich	12	1	12
Ustekinumab	kontinuierlich; alle 12 Wochen	4,3	1	4,3 ⁵

⁵ Angabe hier gerundet. Die weitere Berechnung der Kosten erfolgte mit ungerundetem Wert.

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen.⁶ Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behand- lungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tildrakizumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	4,3	4,3 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26	26 x 40 mg
Guselkumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	6,5	6,5 x 100 mg
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13	13 x 80 mg
Secukinumab	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	12	24 x 150 mg
Patientenpopulation b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26	26 x 40 mg
Guselkumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	6,5	6,5 x 100 mg
Infliximab	385 mg	5 mg/kg KG; 385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13	13 x 80 mg
Secukinumab	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	12	24 x 150 mg
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

⁶ https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am: 14.12.2018)

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tildrakizumab	1 ILO	5.110,75 €	1,77 €	288,60 €	4.820,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Adalimumab	6 ILO	3.354,43 €	1,77 €	188,30 €	3.164,36 €
Guselkumab	2 ILO	6.764,35 €	1,77 €	0,00 €	6.762,58 €
Ixekizumab	3 PEN	4.175,67 €	1,77 €	0,00 €	4.173,90 €
Secukinumab	6 ILO	5.277,83 €	1,77 €	0,00 €	5.276,06 €
Patientenpopulation b)					
Adalimumab	6 ILO	3.354,43 €	1,77 €	188,30 €	3.164,36 €
Guselkumab	2 ILO	6.764,35 €	1,77 €	0,00 €	6.762,58 €
Infliximab ⁷	5 PIK	3.649,77 €	1,77 €	293,10 €	3.354,90 €
Ixekizumab	3 PEN	4.175,67 €	1,77 €	0,00 €	4.173,90 €
Secukinumab	6 ILO	5.277,83 €	1,77 €	0,00 €	5.276,06 €
Ustekinumab	1 ILO	5.110,75 €	1,77 €	288,60 €	4.820,38 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2019

⁷ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Darüber hinaus ist im Regelfall zur Erkennung der Lungentuberkulose eine Röntgen-Thoraxaufnahme erforderlich. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab und Infliximab auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁸. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Infliximab Ustekinumab	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)	1	58,00 €	58,00 €
Adalimumab Infliximab Ustekinumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €

⁸ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“
http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁰	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 15. Juni 2018, eingegangen am 15. Juni 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. August 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 23. August 2018 statt.

Am 13. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tildrakizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. November 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

⁹ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹⁰ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tildrakizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 26. März 2019 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. April 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. März 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. April 2019 17. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 2. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 03.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tildrakizumab wie folgt ergänzt:

Tildrakizumab

Beschluss vom: 2. Mai 2019

In Kraft getreten am: 2. Mai 2019

BAnz AT 21.05.2019 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17.09.2018):

Ilumetri® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.

ca. 19.800 – 137.300 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

ca. 32.400 – 97.100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ilumetri® (Wirkstoff: Tildrakizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Februar 2019):

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

Bei Patienten, die nach 28 Behandlungswochen kein Ansprechen auf die Therapie mit Tildrakizumab zeigen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tildrakizumab	20.888,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	13.712,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	13.893,08 €
Guselkumab	21.978,39 €
Ixekizumab	18.086,90 €
Secukinumab	21.104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. April 2019)

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tildrakizumab	20.888,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	13.712,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	13.893,08 €
Guselkumab	21.978,39 €
Infliximab	17.445,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	17.626,33 €
Ixekizumab	18.086,90 €
Secukinumab	21.104,24 €
Ustekinumab	20.888,31 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	20.962,76 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. April 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 21. Mai 2019
BAnz AT 21.05.2019 B3
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tildrakizumab**

Vom 2. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 03.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tildrakizumab wie folgt ergänzt:

Tildrakizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. September 2018):

Ilumetri[®] ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.
ca. 19 800 bis 137 300 Patienten
 - Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
ca. 32 400 bis 97 100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ilumetri® (Wirkstoff: Tildrakizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Februar 2019):

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

Bei Patienten, die nach 28 Behandlungswochen kein Ansprechen auf die Therapie mit Tildrakizumab zeigen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tildrakizumab	20 888,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	13 712,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	13 893,08 €
Guselkumab	21 978,39 €
Ixekizumab	18 086,90 €
Secukinumab	21 104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. April 2019)

- Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tildrakizumab	20 888,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	13 712,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	13 893,08 €
Guselkumab	21 978,39 €
Infliximab	17 445,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	17 626,33 €
Ixekizumab	18 086,90 €
Secukinumab	21 104,24 €
Ustekinumab	20 888,31 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	20 962,76 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. April 2019)



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2019 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. November 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Tildrakizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tildrakizumab](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tildrakizumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tildrakizumab
- **Handelsname:** Ilumetri®
- **Therapeutisches Gebiet:** Plaque-Psoriasis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Almirall Hermal GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.03.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-11-15-D-410)

- [Modul 1 \(421,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2750/2018-11-13_Modul1_Tildrakizumab.pdf)
- [Modul 2 \(471,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2751/2018-11-13_Modul2_Tildrakizumab.pdf)
- [Modul 3 \(1,0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2752/2018-11-13_Modul3A_Tildrakizumab.pdf)
- [Modul 4 \(7,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2753/2018-11-13_Modul4A_Tildrakizumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(2,9 MB, PDF\)](#)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tildrakizumab (Ilumetri®)

Ilumetri® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tildrakizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,

1. die für eine erstmalige systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB*-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab

2. die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

* Schmalband-UVB (311 nm)

Stand der Information: August 2018

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(329,9 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2754/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tildrakizumab-D-410.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.03.2019
- Mündliche Anhörung: 26.03.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 18.03.2019 [per E-Mail](#)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **08.03.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Tildrakizumab%20-%202018-11-15-D-410>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tildrakizumab - 2018-11-15-D-410*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 26.03.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.03.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.03.2019 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Tildrakizumab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Almirall Hermal GmbH	08.03.2019
Lilly Deutschland GmbH	08.03.2019
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.02.2019
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	25.02.2019
Janssen-Cilag GmbH	08.03.2019
LEO Pharma GmbH	08.03.2019
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	05.03.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.03.2019
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	07.03.2019
Prof. Dr. med. Alexander Nast Klinik für Dermatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin	06.03.2019
Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	08.03.2019
Dr. Ralph von Kiedrowski/Dr. Klaus Strömer für Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.	08.03.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Almirall Hermal GmbH						
Dorn, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Diemert, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ocker, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sickold, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Ruß, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fink, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Hagen, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Ebner, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG						
Drechsler, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Barbus, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Janssen-Cilag GmbH						
Erdmann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

LEO Pharma GmbH						
Macheleidt, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Anders, Hr. RA	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Anton, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kumpf, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)						
Augustin, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Dr. Ralph von Kiedrowski/Dr. Klaus Strömer für Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.						
Strömer, Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH

Datum	08.03.2019
Stellungnahme zu	Tildrakizumab / Ilumetri®
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tildrakizumab/Ilumetri® ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1]. Almirall Hermal reichte am 13.11.2018 beim G-BA ein Nutzendossier für Tildrakizumab im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 15.02.2019 veröffentlicht.</p> <p>Hintergrund</p> <p>Tildrakizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch an die p19-Untereinheit des Interleukin(IL)-23 bindet. Tildrakizumab stellt nach Guselkumab den zweiten zugelassenen Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der IL-23p19-Inhibitoren dar. Tildrakizumab erweitert damit das Spektrum der Therapieoptionen für Psoriasis-Patienten um eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsalternative.</p> <p>Die Zulassung von Tildrakizumab basierte auf den beiden Phase-III-Studien P010 (reSURFACE 1) und P011 (reSURFACE 2), die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Tildrakizumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersuchten. Im Nutzendossier wurden vergleichende Daten für die Behandlung mit Tildrakizumab vs. Etanercept sowie ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Fumaderm® präsentiert. Diese Auswertungen zeigen ein gutes Ansprechen der Patienten auf die</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie nach 24 Wochen bei geringen Nebenwirkungsraten (siehe Modul 4 A).</p> <p>Mittlerweile liegen für Tildrakizumab aus den Langzeitextensionen der Studien P010 und P011 gepoolte Auswertungen für Patienten vor, die über etwa drei Jahre mit Tildrakizumab behandelt wurden (Publikation in Vorbereitung). Die Daten zeigen eine gute Langzeitwirkung: 91,2 % (<i>observed cases</i>) der Patienten, die nach 28 Wochen Behandlung mit 100 mg Tildrakizumab ein 75%iges Ansprechen (PASI 75) erreicht haben, zeigen auch in Woche 148 noch einen PASI 75 (72,1 % bei <i>non-responder imputation</i>). Der Anteil der Patienten, die zu Woche 28 eine Remission, also PASI 100, aufwiesen war über den Zeitverlauf bis zu Woche 148 stabil.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass Almirall Hermal keine relevanten Daten vorgelegt habe, um den Zusatznutzen von Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu bewerten. Aus Sicht von Almirall Hermal sind die im Dossier vorgelegten Daten jedoch vollumfänglich geeignet, um den Zusatznutzen von Tildrakizumab zu bewerten.</p> <p>Generelle Kommentare zur Änderung der zVT durch den G-BA</p> <p>Zur Erstellung des Nutzendossiers für Tildrakizumab hat Almirall Hermal eine Beratung durch den G-BA in Anspruch genommen (Beratungsanforderung 2017-B-148) [2]. Die im Rahmen dieser Beratung verkündete zVT entspricht – mit Ausnahme einer Konkretisierung der Phototherapieverfahren – auch der zVT, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu u.a. Brodalumab</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Vorgangsnummer 2017-09-01-D-309) vom G-BA beschlossen wurde:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Patientenpopulation A:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:<ul style="list-style-type: none">- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UV-B) oder Secukinumab• <u>Patientenpopulation B:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:<ul style="list-style-type: none">- Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>Auf Grundlage dieser durch den G-BA beratenen zVT erstellte Almirall Hermal das Nutzendossier für Tildrakizumab. In Modul 3 des</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzendossiers ist dargelegt, inwiefern Almirall Hermal von der Festlegung des G-BA begründet abweicht (Ausschluss der Phototherapie und Berücksichtigung von Etanercept).</p> <p>In einem weiteren Beratungsgespräch mit dem G-BA, dessen alleiniger Gegenstand die Planung einer Tildrakizumab-Studie für Patientenpopulation A mit dem Komparator Fumaderm® war (Beratungsanforderung 2018-B-134), legte der G-BA für diesen Zweck folgende zVT fest [3]:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Patientenpopulation 1:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie in Frage kommen, ist:<ul style="list-style-type: none">- Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab• <u>Patientenpopulation 2:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, ist:<ul style="list-style-type: none">- Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Almirall Hermal hat vom G-BA jedoch keine schriftliche Bestätigung erhalten, dass die im Rahmen der Frühberatung zur Studienplanung (Beratung 2018-B-134) benannte zVT die im Rahmen der Beratung zur Dossiererstellung (Beratung 2017-B-148) benannte zVT ändert. Almirall Hermal hat das Dossier für Tildrakizumab in Vertrauen auf die in der Beratungsanforderung 2017-B-148 bestimmte zVT erstellt. Durch die Beratungsanforderung ist ein verfahrensrechtlicher Vertrauensschutz entstanden, der durch eine Änderung der zVT kurz vor Einreichung des Dossiers unterlaufen würde. Dies gilt schon deshalb, weil die aus Sicht des G-BA maßgeblichen Beschlüsse für Ixekizumab und Secukinumab bereits am 17. August 2017 und damit über einen Monat vor dem Beratungsgespräch am 21. September 2017 gefasst wurden. Secukinumab wurde dementsprechend in der Beratungsanforderung 2017-B-148 bei Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bereits als zVT bestimmt, ohne dass Fumarsäureester als zVT gestrichen worden wären. Ixekizumab wurde mit der Begründung nicht berücksichtigt, dass der Wirkstoff sich im Versorgungsalltag noch nicht bewährt habe. In der Beratungsanforderung 2018-B-134 ist nicht nachvollziehbar dargelegt, weshalb der G-BA nunmehr davon ausgeht, dass sich Ixekizumab in der Versorgung bewährt habe. Folglich wurde die abweichende zVT bei der Dossiererstellung nicht berücksichtigt.</p> <p><u>Änderung der zVT widerspricht § 6 Abs. 3 AM-NutzenV</u></p> <p>Eine Änderung der in der Beratungsanforderung 2017-B-148 bestimmten zVT widerspricht § 6 Abs. 3 AM-NutzenV. Danach ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zVT heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Bei dieser Regelung handelt es sich um eine zwingende rechtliche Vorgabe an den G-BA,</p>	<p><u>Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Jeweils auf Basis einer direkt vergleichenden Studie wurde gezeigt, dass eine Biologika-Therapie mit den Interleukin-Inhibitoren Guselkumab, Ixekizumab oder Secukinumab bezüglich des therapierelevanten Nutzens einer Therapie mit Fumarsäureestern deutlich überlegen ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die dem G-BA weder einen Ermessensspielraum einräumt, noch aus anderen Gründen berechtigen würde, von einer einheitlichen Festsetzung der zVT abzuweichen. Eine Änderung der zVT für Tildrakizumab verbietet sich daher schon gem. § 6a Abs. 3 AM-NutzenV.</p> <p>Der G-BA hat die in der Beratungsanforderung 2017-B-148 zugrunde gelegte zVT in den Nutzenbewertungsverfahren für Guselkumab (Beschluss vom 17. Mai 2018), Brodalumab (Beschluss vom 1. März 2018), Ixekizumab (Beschluss vom 17. August 2017) und Secukinumab (Beschluss vom 17. August 2017) zugrunde gelegt. Bei diesen Wirkstoffen handelt es sich um Interleukin-Inhibitoren zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis. Interleukin-Inhibitoren sind auf der 4. Ebene des ATC-Codes (L01AC) zu einer Wirkstoffklasse zusammengefasst. Spezifisch wirken Guselkumab und Tildrakizumab gegen das Interleukin (IL)-23-Protein. Für die Arzneimittel der Wirkstoffklasse der Interleukin-Inhibitoren ist damit eine einheitliche Bewertung gegenüber der identischen zVT gem. § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zwingend zu gewährleisten. Ein Ausschluss von Fumarsäureestern als zVT für Tildrakizumab würde zu einer sachlich nicht zu rechtfertigenden Ungleichbehandlung von Tildrakizumab gegenüber anderen Interleukin-Inhibitoren im Bewertungsverfahren führen. Eine Änderung der zVT würde daher auch gegen Art. 3 Abs. 1, 12 Abs. 1, 14 Abs. 1 GG verstoßen.</p> <p>Kommentare zur zVT für Teilanwendungsgebiet A</p> <p>Der G-BA begründet den Ausschluss von Fumarsäureestern aus der zVT mit dem Vorliegen von drei Studien, die die Biologika</p>	<p>SGB V wurden die drei genannten Biologika im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie jeweils mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet. Auf Basis dieser bewerteten Studien kann nicht mehr abgeleitet werden, dass für Patienten ohne bisherige systemische Therapie eine medikamentöse Intervention mit Fumarsäureestern als gleichermaßen zweckmäßig mit einer Behandlung mit Biologika eingestuft werden kann. Aus diesen Studienergebnissen sowie der zwischenzeitlich etablierten Versorgungspraxis und den Stellungnahmen der klinischen Fachgesellschaften zeigt sich, dass die konventionellen und die biologischen Therapien unterschiedliche Patientenkollektive adressieren. In Anlehnung an die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis wird daher differenziert zwischen Patienten, bei denen die systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird und Patienten, bei denen konventionelle First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, weshalb die systemische First-Line-Therapie nicht mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird. Derzeit sind als nicht konventionelle Wirkstoffe in dieser Therapielinie ausschließlich Biologika zugelassen. Da für die Behandlung mit dem Interleukin-23-Antagonisten Tildrakizumab in der systemischen First-Line-Therapie nur jene Patienten infrage kommen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie keine konventionelle Therapie, sondern die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, sind nur diese Patienten von der Zielpopulation (entsprechend der Patientenpopulation a) umfasst.</p> <p>Im Umkehrschluss entsprechen Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine Behandlung mit einem</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Secukinumab, Ixekizumab und Guselkumab mit Fumaderm® vergleichen und jeweils eine deutliche Überlegenheit des Biologikums gegenüber der konventionellen Therapie zeigen. Diese Studien verdeutlichen aus Sicht von Almirall Hermal jedoch das grundsätzliche Problem der Formulierung der zVT, seit mit Secukinumab das erste Biologikum als zVT-Option neben den konventionellen Therapien benannt wurde. Die Biologika zeigen in ihrer praktischen Anwendung eine Überlegenheit gegenüber allen konventionellen Therapien, also auch gegenüber Ciclosporin und Methotrexat [4]. Klinische Experten sprechen hier von einem Gruppeneffekt [5]. Somit ist die Formulierung der zVT grundsätzlich problematisch, da die einzelnen Therapieoptionen nicht für alle Patienten gleichermaßen zweckmäßig sind.</p> <p><u>Stellenwert der Fumarsäureester</u></p> <p>Der Ausschluss von Fumarsäureestern ist jedoch insbesondere nicht nachvollziehbar, solange die anderen konventionellen systemischen Therapien, Methotrexat und Ciclosporin, sowie die Phototherapie als zVT benannt werden.</p> <p>Fumarsäureester haben einen großen Stellenwert für die systemische Erstlinientherapie in Deutschland. Eine Auswertung von Augustin et al. aus dem Jahre 2017 zeigt, dass 54 % der Psoriasis-Patienten als erste systemische Therapie Fumarsäureester erhalten, während in 37 % der Fälle Methotrexat und in 8 % der Fälle Ciclosporin als erste systemische Therapie verordnet werden [6]. In der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Ixekizumab wurde von den klinischen Experten Dr. Stavermann (BVDD) und Professor Dr. Augustin (DDG) bestätigt, dass Fumarsäureester neben MTX die</p>	<p>konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) angezeigt ist, nicht der Zielpopulation eines Biologikums. Demzufolge stellen diese Patienten keine geeignete Vergleichsgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab dar.</p> <p>Die im Rahmen der Nutzenbewertung für Tildrakizumab vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten für Patientenpopulation a) und b) beziehen sich jeweils auf einen Vergleich gegenüber einem Wirkstoff, der weder vor der aktuellen Anpassung noch nach der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von dieser umfasst ist. Der pharmazeutische Unternehmer wurde im August 2018 darüber informiert, dass Fumarsäureester für Patientenpopulation a) nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird. Etanercept war zu keinem Zeitpunkt Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b).</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkstoffe sind, die bei entsprechender Eignung des Patienten bevorzugt in der Therapie verwendet werden [7].</p> <p>Auch die aktuellen Einschlusszahlen des deutschen PsoBest-Registers verdeutlichen den Stellenwert der Fumarsäureester-Therapie im Versorgungsalltag: von den aktuell erfassten 9.665 Patienten erhielten bei Einschluss in das Register 3.034 Patienten eines der beiden zugelassenen Dimethylfumarat-haltigen Produkte Fumaderm® oder Skilarence®, dies entspricht einem Anteil von 31,4 % der eingeschlossenen Patienten [8]. Keiner der anderen Wirkstoffe reicht mit seinem Verordnungsanteil an diesen Wert heran.</p> <p>Vor dem Hintergrund der großen Relevanz der Fumarsäureester in der klinischen Praxis erscheint eine zVT, die Methotrexat und Ciclosporin umfasst, aber Fumarsäureester ausschließt, unsinnig.</p> <p><u>Gleichwertigkeit der zVT-Optionen</u></p> <p>Darüber hinaus hält Almirall Hermal die zVT in der vom G-BA gewählten Formulierung grundsätzlich für unzutreffend, unabhängig davon, ob Fumarsäureester von der zVT umfasst sind oder nicht. Die verwendete „oder“-Verknüpfung impliziert, dass es sich bei den aufgelisteten Arzneimitteln um gleichwertige und austauschbare Therapieoptionen handelt, die für alle Patienten gleichermaßen zweckmäßig wären. Dies ist aus mehreren Gründen jedoch nicht der Fall:</p> <ul style="list-style-type: none">• Laut Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 § 6 Absatz 3 ist die Zulassung eines Arzneimittels im jeweiligen Anwendungsgebiet das erste Kriterium zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher kommen die Wirkstoffe Methotrexat	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Ciclosporin auf Grund ihrer eingeschränkten Zulassung für Patienten mit schweren bzw. schwersten Formen der Psoriasis, nur für einen Teil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage [9, 10].</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Biologika Ixekizumab und Secukinumab sind als den konventionellen Therapeutika deutlich überlegen anzusehen. So attestierte der G-BA beiden Wirkstoffen jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem Fumarsäureestergemisch Fumaderm® [11, 12]. Diese Überlegenheit der Biologika besteht auch gegenüber den übrigen konventionellen Systemtherapien. Hierzu konstatiert Dr. von Kiedrowski als Vertreter des Berufsverbandes der deutschen Dermatologen (BVDD) in seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Guselkumab: <i>„Die auch in anderen mittlerweile vorliegenden Studien nachgewiesene hohe Überlegenheit der Biologika gegenüber konventionellen Systemtherapeutika darf als Gruppeneffekt angesehen werden“</i> [5]. Biologika unterscheiden sich deutlich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und ihres Verträglichkeitsprofils von den konventionellen Systemtherapien und sind somit nicht gleichermaßen zweckmäßig bzw. für alle Patienten gleichermaßen geeignet wie die konventionellen Systemtherapien.• Die aktuelle S3-Leitlinie gibt neben einer generellen Empfehlung zur Anwendung der verschiedenen Therapieoptionen als Induktionstherapie auch Empfehlungen bzw. Einschränkungen zur Anwendung als Langzeittherapie ab [13]. Hier zeigen sich	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bezüglich der Eignung als zweckmäßige Vergleichstherapie Unterschiede. So sollte eine Langzeittherapie mit Ciclosporin nur „im Ausnahmefall und nach Abwägung anderer Therapieoptionen durchgeführt werden“. Grund hierfür sind die mit einer Langzeittherapie verbundenen Arzneimittelrisiken, unter anderem irreversible Nierenfunktionsstörungen und ein erhöhtes Lymphomrisiko [13].</p> <p>In den Tragenden Gründen zu den aktuellen Beschlüssen zu Brodalumab und Guselkumab gibt der G-BA an, dass „bei der Auswahl der Therapie im Vergleichsarm die Komorbiditäten und der Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten sowie ggf. auftretende Nebenwirkungen der Arzneimittel zu berücksichtigen sind“ [14, 15]. Dieser individuelle Aspekt der Therapiewahl ist jedoch in der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht abgebildet, obwohl er von hoher Relevanz in der klinischen Praxis ist. So unterscheiden sich insbesondere Patienten, für die ein Biologikum indiziert ist, von denjenigen Patienten, für die eine konventionelle Therapie in Frage kommt, wie die Aussage von Professor Dr. Augustin (DDG) in der Anhörung zur Nutzenbewertung von Guselkumab bestätigt [5].</p> <p><u>Stellenwert der Phototherapie</u></p> <p>Des Weiteren wird die vom G-BA als zVT-Option benannte Phototherapie von den Leitlinien übereinstimmend als eigenständige</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieform, die alternativ zu oder in Kombination mit der systemischen Therapie eingesetzt wird. Aus Sicht von Almirall Hermal kann daher die Phototherapie nicht als eigenständige Therapiealternative als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, angesehen werden.</p> <p><u>Fazit zur zVT für Teilanwendungsgebiet A</u></p> <p>In der Gesamtschau stellen die vom G-BA genannten Therapiealternativen zwar grundsätzlich zweckmäßige Therapieoptionen im Teilanwendungsgebiet A dar, sie sind jedoch nicht als „gleichermaßen zweckmäßig“ im Sinne des § 6 Abs. 4 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA anzusehen, wie es die „oder“-Verknüpfung impliziert. Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte deshalb neben dem jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel auch den individuellen Bedarf des Patienten (z. B. hinsichtlich des Therapiebedarfs der Symptome, deren Lokalisation oder der Verminderung von Nebenwirkungen) berücksichtigen. Schließlich sollten Fumarsäureester nicht aus der zVT ausgeschlossen werden, solange andere konventionelle systemische Therapien Teil der zVT sind.</p> <p><u>Fazit zur Berücksichtigung der Evidenz für Teilanwendungsgebiet A</u></p> <p>Der von Almirall Hermal im Nutzendossier vorgelegte indirekte Vergleich ist geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Tildrakizumab für Patienten im Teilanwendungsgebiet A abzuleiten. Der indirekte</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleich zeigt einen erheblichen Zusatznutzen von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm®. Zwar kann im Hinblick auf die Aussagesicherheit aufgrund der fehlenden Adjustierung des indirekten Vergleichs lediglich von einem Anhaltspunkt ausgegangen werden, jedoch liegen sogenannte dramatische Effekte hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Remission (PASI 100) und Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE vor. Der G-BA hat bereits in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren aufgrund von dramatischen Effekten auf Basis eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs einen Zusatznutzen ausgesprochen [16]. Der von Almirall Hermal vorgelegte indirekte Vergleich von Tildrakizumab mit Fumaderm® sollte entsprechend bewertet werden.</p> <p>Kommentare zur zVT für Teilanwendungsgebiet B</p> <p>Nach Auffassung von Almirall Hermal ist der Wirkstoff Etanercept in die zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes B mit aufzunehmen. Weder aus der für Deutschland relevanten Evidenz noch aus der deutschen Versorgungssituation lässt sich ein Ausschluss von Etanercept aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründen.</p> <p>In der für Deutschland maßgeblichen S3-Leitlinie von Nast et al. von 2017 steht Etanercept auf einer Stufe mit den Biologika Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab [13]. Die aktuelle amerikanische Leitlinie von 2019 empfiehlt ebenfalls Etanercept uneingeschränkt als Behandlungsoption neben allen anderen Biologika, ohne ein Ranking der Biologika vorzunehmen [17].</p> <p>Die vergleichende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der zur</p>	<p>Gemäß der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis werden für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Biologika Adalimumab, Infliximab, Secukinumab und Ustekinumab empfohlen. Ebenfalls erwähnt werden die Wirkstoffe Etanercept und Apremilast. Allerdings wird sowohl für Etanercept als auch für Apremilast eine schwächere Empfehlung ausgesprochen. Es zeigt sich für Etanercept anhand der vorliegenden Evidenz eine geringere Wirksamkeit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassenen Biologika umfasst zum Großteil Studien, die lediglich die Induktionstherapie untersuchen, die Evidenzlage zum Vergleich der Biologika in der Erhaltungstherapie ist hingegen schwach.</p> <p>Das IQWiG benennt zwei aktuelle Übersichtsarbeiten, die für eine Unterlegenheit von Etanercept gegenüber den vom G-BA genannten Optionen der zVT sprächen [18, 19]. Aus Sicht von Almirall Hermal sind jedoch beide Publikationen nicht geeignet, den Ausschluss von Etanercept aus der zVT zu begründen. Beide Übersichtsarbeiten ziehen überwiegend die bereits bekannte Evidenz heran und unterliegen zudem verschiedenen Limitationen.</p> <p>Die Netzwerk-Metaanalyse von Loos et al., die verschiedene Biologika und Apremilast hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vergleicht, betrachtet lediglich die Induktionsphase der Therapie, also einen Zeitraum von 10 bis 16 Wochen [18]. Dies ist jedoch nicht ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffe zu beurteilen, da es sich bei der Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, die eine Langzeittherapie erfordert. Aus diesem Grund wurden Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen vom G-BA bisher für die Nutzenbewertung in der Indikation Psoriasis nicht berücksichtigt. Somit können solche Studien auch nicht als hinreichende Evidenz gelten, um einen in der Versorgung gut etablierten Wirkstoff aus der zVT auszuschließen.</p> <p>Die Netzwerk-Metaanalyse von Sawyer et al. untersucht die Langzeit-Wirksamkeit der Biologika und Apremilast [19]. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass die neuen Biologika Brodalumab, Secukinumab und Ixekizumab den älteren Biologika und Apremilast überlegen sind, und</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass Etanercept als weniger wirksam als Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab einzustufen ist. Die Studie unterliegt jedoch der Limitation, dass nur sehr wenige direkt-vergleichende Langzeitstudien vorliegen und dass in placebokontrollierten Studien die Placebo-Behandlung nach der Induktionsphase beendet wird, wodurch die Berechnung adjustierter indirekter Vergleiche unsicherer wird. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass mehr aktiv-kontrollierte Langzeitstudien von Nöten sind, um ihre Befunde zu validieren.</p> <p>Eine weitere Netzwerk-Meta-Analyse untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit aller systemischen Therapien bei Patienten mit Plaque-Psoriasis [4]. Dabei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Etanercept, Adalimumab und Infliximab hinsichtlich des Erreichen eines PASI 90. Allerdings wurden bei dieser Analyse lediglich Studien mit einer Dauer von 12 bis 16 Wochen berücksichtigt, so dass auch hier keine Aussagen zur Langzeitwirksamkeit getroffen werden können.</p> <p>Nicht zuletzt ist zu fordern, dass der G-BA bei der Festsetzung der zVT die gleichen Kriterien für beide Teilanwendungsgebiete anwendet. Bei der zVT für Teilanwendungsgebiet A führt ein offensichtlicher und deutlicher Wirksamkeitsunterschied zwischen den konventionellen Systemtherapien und den Biologika nicht zum Ausschluss der konventionellen Wirkstoffe.</p> <p>Die verfügbare Evidenz für die Biologika im Teilanwendungsgebiet B ist mit Limitationen behaftet, deutet in der Gesamtschau jedoch darauf hin, dass Wirksamkeitsunterschiede zwischen den TNF-α-Antagonisten und den verschiedenen Interleukin-Inhibitoren bestehen. Dies darf jedoch auch im Hinblick auf die große Heterogenität der zVT für Teilanwendungsgebiet A nicht zum Ausschluss einzelner Wirkstoffe aus</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der zVT führen.</p> <p><u>Fazit zur zVT für Teilanwendungsgebiet B</u></p> <p>Zusammenfassend ist im Hinblick auf die Leitlinienempfehlungen und die Evidenzlage der Ausschluss von Etanercept aus der zVT nicht gerechtfertigt. Etanercept sollte als weitere Auswahloption der zVT für Teilanwendungsgebiet B berücksichtigt werden.</p> <p><u>Fazit zur Berücksichtigung der Evidenz für Teilanwendungsgebiet B</u></p> <p>Die von Almirall Hermal im Nutzendossier vorgelegte Evidenz aus der Studie P011 ist geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Tildrakizumab für Patienten im Teilanwendungsgebiet B abzuleiten, und sollte somit für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Daten zeigen einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tildrakizumab gegenüber Etanercept.</p> <p><u>Kommentare zur Definition der Patientenpopulationen</u></p> <p>Im Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Planung einer Tildrakizumab-Studie mit dem Komparator Fumaderm® (Beratungsanforderung 2018-B-134) definierte der G-BA die beiden Teilanwendungsgebiete neu. Das IQWiG stellt in der Nutzenbewertung zu Tildrakizumab die Frage, ob sich insbesondere Population B nur in der Bezeichnung oder auch in der Definition von der bisherigen Festlegung des G-BA unterscheidet (S. 14 der Nutzenbewertung).</p> <p>In der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die auch dem IQWiG vorlag, stellt der G-BA jedoch klar, dass es sich bei beiden Populationen um Anpassungen im Sinne einer Konkretisierung der</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Formulierungen handelt und nicht um eine inhaltlich abweichende Definition [3].	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Almirall Hermal nimmt im Folgenden zu diesen spezifischen Aspekten Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationsbeschaffung • Anzahl der Patienten in der Zielpopulation • Darstellung der Kosten 	
S. 15	<p>Informationsbeschaffung – Einschlusskriterien:</p> <p>Das IQWiG merkt in Bezug auf die Einschlusskriterien hinsichtlich der Patientenpopulation an:</p> <p><i>„In seinen Kriterien für einen direkten Vergleich definiert der pU keine getrennten Einschlusskriterien für Fragestellung 1 und 2. Somit ist unklar, wie der pU die Studienpopulationen für die jeweilige Fragestellung in den von ihm herangezogen Studien selektiert.“</i></p> <p>Im Hinblick auf die Einschlusskriterien bezüglich der Endpunkte kritisiert das IQWiG:</p> <p><i>„Der pU schränkt bei seinen Einschlusskriterien für den nicht</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>adjustierten indirekten Vergleich die Endpunkte entgegen den Kriterien zum Studieneinschluss für einen direkten und adjustierten indirekten Vergleich ein, indem er für bestimmte Endpunkte vergleichbare Auswertungen fordert. Ausreichend ähnliche Auswertungen sind zwar relevant, allerdings bleibt unklar, warum der pU dies an dieser Stelle für einige Endpunkte explizit macht. Dieses Vorgehen ist nicht angemessen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Definition der Einschlusskriterien hinsichtlich der Patientenpopulation stellte sicher, dass Studien mit jeglichen Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet eingeschlossen wurden. Die Selektion der Evidenz für die beiden Teilanwendungsgebiete erfolgte im Rahmen der post-hoc-Datenauswertung für das Dossier, da die identifizierten Studien jeweils gemischte Patientenpopulationen eingeschlossen hatten. Die Kriterien für die Zuordnung der Patienten zu Teilanwendungsgebiet A oder B sind in Modul 4 A in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.1 entsprechend beschrieben.</p> <p>Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich standen auf Seiten von Tildrakizumab Studien zur Verfügung, in denen die patientenrelevanten Endpunkte PASI und DLQI sowie unerwünschte Ereignisse erhoben wurden. Folglich war als Einschlusskriterium definiert, dass in potentiellen Vergleichsstudien</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mindestens einer dieser Endpunkte in vergleichbarer Operationalisierung berichtet wird. Dies ist aus Sicht von Almirall Hermal sachgerecht.	
S. 15	<p>Informationsbeschaffung – Liste der Studien des pU:</p> <p>Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an:</p> <p><i>„Der pU legt für die weiteren Untersuchungen unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine Liste seiner Studien vor. [...] Die Informationsbeschaffung des pU zur Fragestellung 1 für einen Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist aufgrund der fehlenden Studienliste des pU nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Anmerkung des IQWiG ist formal zutreffend, da der entsprechende Abschnitt 4.3.2.3 in Modul 4 A nicht ausgefüllt wurde. Die Angaben zum indirekten Vergleich finden sich jedoch vollständig in Abschnitt 4.3.2.1. Dieser Abschnitt enthält auch eine</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Liste der Studien des pU. Die Liste ist auch im Hinblick auf Nicht-RCT vollständig – weitere nicht-randomisierte oder einarmige Tildrakizumab-Studien wurden nicht durchgeführt. Insofern stehen keine weiteren Untersuchungen mit Tildrakizumab zur Verfügung, die in den nicht-adjustierten indirekten Vergleich hätten einbezogen werden können. Dies zeigen auch die bibliografische Recherche und die Studienregister-Recherche für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich, die keine weiteren als die in der Liste des pU genannten Tildrakizumab-Studien identifizierten.</p> <p>Das Dossier wurde von Almirall Hermal beim G-BA zur Prüfung der formalen Vollständigkeit eingereicht. Diese Vorprüfung hat keine Unvollständigkeit im Hinblick auf die Informationsbeschaffung ergeben [20].</p>	
S. 22	<p>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG merkt in Bezug auf die Größe der Patientenpopulation A an:</p> <p><i>„Im vorliegenden Verfahren wird die Patientengruppe für Fragestellung 1 definiert als erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen. Es ist fraglich, ob die Patientenzahlen aus dem Dossier zu Secukinumab ausschließlich die Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis</i></p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>schwerer Plaque-Psoriasis abbilden, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen. Daher ist die Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 insgesamt unsicher.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Größe der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A wurde erstmalig 2015 im Verfahren der Nutzenbewertung von Secukinumab (Verfahrensnummer D167) mit einer Spanne von 19.800 bis 137.300 Patienten festgelegt [21]. Die Spanne ergab sich insbesondere aus den verwendeten Quellen zur Abgrenzung der Schweregrade und spiegelt die große Unsicherheit dieser Schätzung aufgrund der eingeschränkten Datenlage wider.</p> <p>In Anbetracht dieser großen Spanne ist jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die Änderung der Formulierung des Teilanwendungsgebietes A nicht in relevantem Ausmaß zu einer weiteren Unsicherheit der Schätzung der Patientenzahlen beträgt und somit keine Anpassung der Patientenzahlen notwendig macht.</p> <p>Schließlich wurde durch den G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgang 2018-B-134) klargestellt, dass es sich bei der Änderung der Bezeichnung der Patientenpopulationen um Anpassungen im Sinne einer Konkretisierung der Formulierungen</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Diese stützen sich für Patientenpopulation a) auf den Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015. Die Patientenzahlen für Patientenpopulation b) beziehen sich auf den Beschluss des G-BA zu Apremilast im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	handelt und nicht um eine inhaltlich abweichende Definition [3].	
S. 23	<p>Berücksichtigung von Biologika-Originalen bei der Kostendarstellung</p> <p>Almirall Hermal hat im Nutzendossier in Modul 3 für Adalimumab sowohl die Kosten für das Biosimilar Imraldi® als auch die Kosten für das Original Humira® angegeben. Das IQWiG berücksichtigt bei der Darstellung der Kosten von Adalimumab jedoch lediglich die Kosten für das Biosimilar.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Biosimilars können sich produktionsbedingt vom Referenzarzneimittel unterscheiden und dadurch auch in ihrer Wirksamkeit, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in der Psoriasis.</p> <p>Die gesetzliche Austauschpflicht gemäß Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach §129 Absatz 2 SGB V gilt nur für</p>	<p>Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Entsprechend dem bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigenden Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel die wirtschaftlichste Option gewählt, so dass bei Wirkstoffen, welche auch als Biosimilars erhältlich sind, ausschließlich diese als wirtschaftlichere Variante dargestellt werden.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bioidenticals und nicht für Biosimilars [22]. Bei den zugelassenen Präparaten Hyrimoz[®], Imraldi[®], Hulio[®] und Amgevita[®] handelt es sich um Biosimilars zum Ursprungsprodukt Humira[®] und nicht um Bioidenticals. Folglich sind derzeit in Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V keine gegeneinander austauschbaren Adalimumab-Präparate gelistet [22].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Darstellung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen für Adalimumab zusätzlich die Kosten für das Originalprodukt Humira[®] dargestellt werden.</p>	
S. 23	<p>Darstellung der Kosten von Methotrexat</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt bei der Kostendarstellung von Methotrexat lediglich die orale Darreichungsform:</p> <p><i>„Für Methotrexat gibt der pU neben der Darreichungsform Tabletten auch die Kosten für Fertigspritzen an. Da Tabletten die wirtschaftlichere Alternative darstellen, werden die Angaben zu Methotrexat-Fertigspritzen in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die alleinige Berücksichtigung der oralen Darreichungsform von</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Methotrexat ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da Patienten in der Versorgungsrealität sowohl mit oralem als auch parenteralem Methotrexat (hierzu gehören Fertigspritzen und Pens) behandelt werden, sind die Kosten, die der GKV entstehen, höher als bei ausschließlicher Berücksichtigung der kostengünstigeren oralen Methotrexat-Therapie. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie empfiehlt zudem Methotrexat „<i>vorzugsweise parenteral</i>“ zu verabreichen [13]. • Die Kostenerstattung für Präparate mit dem Wirkstoff Methotrexat ist in Deutschland durch Festbeträge geregelt. Neben der seit Jahren bestehenden Festbetragsgruppe für die orale Darreichungsform wurde 2017 durch den G-BA eine weitere Festbetragsgruppe für die parenteralen Darreichungsformen gebildet (Beschluss vom 20.04.2017). Der G-BA begründet in seiner Verfahrensordnung in Kapitel 4 § 24 Absatz 1 Satz 2 die Bildung „<i>getrennter Festbetragsgruppen</i>“ folgendermaßen: „<i>(...) bei unterschiedlichen Applikationswegen (z.B. parenteral versus oral) und Applikationsorten (...) werden getrennte Festbetragsgruppen gebildet, wenn dies für die Therapie bedeutsam ist</i>“. Dadurch soll gewährleistet werden, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und 	<p>Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Die Bildung zweier Festbetragsgruppen zeigt somit, dass sowohl die orale als auch die parenterale Darreichungsform vom G-BA als therapeutisch bedeutsam anerkannt wird. Dem entsprechend müssen auch beide Formen bei der Kostendarstellung berücksichtigt werden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Modulvorlage selbst fordert die Angaben für parenterales Methotrexat. Unter Abschnitt 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie) heißt es: „<i>Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden</i>“. Nur für den Fall, dass keine Festbeträge vorliegen, ist alleinig das günstigste Arzneimittel darzustellen. Daher müssen die Preise für beide Darreichungsformen von Methotrexat dargestellt werden. <p>Vorgeschlagene Änderung: Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten von Methotrexat muss sowohl die orale als auch parenterale Darreichungsform berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23	<p>Angaben zum Verbrauch von Infliximab und Ustekinumab</p> <p>Das IQWiG schreibt:</p> <p><i>„Für Tildrakizumab und Infliximab gibt der pU jeweils 1 Gabe alle 12 Wochen an, für Ustekinumab gibt er 1 Gabe alle 8 Wochen an und verweist dabei auf die Fachinformationen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Diese Darstellung in der Nutzenbewertung des IQWiG gibt die Angaben von Almirall Hermal im Nutzendossier falsch wieder.</p> <p>Die Fachinformation von Infliximab gibt an, dass nach der initialen Einleitung der Therapie eine Gabe alle 8 Wochen erfolgen soll [23]. Die Fachinformation von Ustekinumab gibt an, dass nach der initialen Einleitung der Therapie eine Gabe alle 12 Wochen erfolgen soll [24]. Die Angaben zum Verbrauch der Wirkstoffe im Modul 3 A entsprechen den Fachinformationen und sind somit korrekt.</p>	
S. 24	<p>Berücksichtigung des Herstellerrabatts</p> <p>Das IQWiG merkt an:</p> <p><i>„Für Ciclosporin, Methotrexat und Infliximab liegen Festbeträge vor. Der pU gibt diese korrekt wieder, berücksichtigt in seiner Berechnung jedoch nicht den Herstellerrabatt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Es ist nicht sachgerecht, bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, einen 10%igen Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V anzunehmen. Für den Großteil der festbetragsgeregelten Arzneimittel fällt – wie auch in Modul 3.3 dargestellt – dieser Herstellerrabatt nicht an, da die Hersteller ihre Preise absenken.	Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben.

Literaturverzeichnis

1. Almirall S. A. (2018): Ilumetri® 100 mg - Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 09/2018 [Zugriff: 10.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-148.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-134.
4. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. (2017): Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews; (12)
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Guselkumab, vom 17. Mai 2018 [Zugriff: 23.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5570/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_ZD.pdf.
6. Augustin M, Enk A, von Kiedrowski R, Körber A, Maaßen D, Mrowietz U, et al. (2017): Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris. PsoNet Magazin Supplemental 1.201. [Zugriff: 22.02.2019]. URL: https://www.psonet.de/Magazine/PsoNet-Magazin-2017_4-Suppl.-1.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Wirkstoff Ixekizumab, Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 11. Juli 2017 von 10.00 Uhr bis 11.38 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 22.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-279/2017_07_11_Wortprotokoll_Ixekizumab_D-275.pdf.
8. PsoBest (2019): Aktuelle Einschlusszahlen, Stand: 21.02.2019. [Zugriff: 23.02.2019]. URL: <https://www.psobest.de/einschlusszahlen/>.
9. Pfizer (1991): Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 23.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Novartis Pharma GmbH (1997): Ciclosporin (Sandimmun® Optoral Weichkapseln); Fachinformation. Stand: 07/2015 [Zugriff: 31.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 01.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_BAnz.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Ixekizumab. [Zugriff: 01.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf.

13. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. (2017): S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. [Zugriff: 28.08.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Guselkumab. [Zugriff: 21.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_BAnz.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Brodalumab. [Zugriff: 23.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3245/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_BAnz.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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 – Ledipasvir/Sofosbuvir vom 21. Mai 2015. [Zugriff: 02.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_TrG.pdf.
17. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. (2019): Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol;
18. Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf DA, Pearson SD, Linder JA (2018): Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology; 79(1):135-44.e7.
19. Sawyer LM, Cornic L, Levin LA, Gibbons C, Moller AH, Jemec GB (2019): Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. J Eur Acad Dermatol Venereol; 33(2):355-66.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Information zur formalen Prüfung auf Vollständigkeit - Dossier zu Tildrakizumab vom 19.10.2018, Datum der Vorprüfung 31.10.2018.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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 – Secukinumab. [Zugriff: 05.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.
22. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2019): Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionellen Fassung vom 01. Januar 2019. [Zugriff: 02.03.2019]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/20190101_AM_Rahmenvertrag_129_Absatz-2_SGB-V.pdf.
23. MSD (1999): Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 04/2018 [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

24. Janssen-Cilag International NV (2009): Ustekinumab (STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung, STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze); Fachinformation. Stand: 09/2017 [Zugriff: 31.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5.2 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	08.März 2016
Stellungnahme zu	Tilrakizumab (Ilumetri®) G-BA Verfahren 2018-11-15-D-410 IQWiG-Berichte – Nr. 724, Auftrag A18-78, Version 1.0
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.02.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Tildrakizumab (Ilumetri®).</p> <p>Das IQWiG gibt auf S. 5 seines Berichtes zu Tildrakizumab an, dass ein Zusatznutzen für den Wirkstoff nicht belegt werden kann, da der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzen von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat [1].</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Ixekizumab (Taltz®) [2] nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Tildrakizumab.</p>	
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 2 Zu Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben): Im Rahmen der IQWiG Nutzenbewertung von Tildrakizumab weist das IQWiG darauf hin, dass der G-BA aus der Liste der potentiellen zVT für die Zielpopulation 2 Etanercept ausschließt. Als Begründung wird aufgeführt, dass Etanercept im Vergleich zu anderen Biologika eine signifikant geringere Wirkstärke aufweist [1]. Lilly ist der Auffassung, dass das Ausmaß der Wirksamkeit der zVT im Vergleich zu anderen Arzneimitteln gemäß Verfahrensordnung keine explizite Anforderung zur Eignung als zVT darstellt, solange diese eine Zulassung im Anwendungsgebiet hat und solange deren Einsatz auf</p>	<p>Gemäß der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis werden für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Biologika Adalimumab, Infliximab, Secukinumab und Ustekinumab empfohlen. Ebenfalls erwähnt werden die Wirkstoffe Etanercept und Apremilast. Allerdings wird sowohl für Etanercept als auch für Apremilast eine schwächere Empfehlung ausgesprochen. Es zeigt sich für Etanercept anhand der vorliegenden Evidenz eine geringere Wirksamkeit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse beruht und den medizinischen Versorgungsalltag widerspiegelt.</p> <p>Des Weiteren ist anzumerken, dass von systematischen Reviews sowie der AWMF S3-Leitlinie nicht eindeutig ableitbar ist, dass Etanercept, wie in der Nutzenbewertung vermerkt, eine signifikant geringere Wirkstärke als andere lange auf dem Markt befindliche Biologika im Anwendungsgebiet aufweist.</p> <p>In der AWMF S3-Leitlinie wird basierend auf einer Auswertung von 24 Studien zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept bewertet [3]. Die folgende Tabelle zeigt eine Bewertung der S3 Leitlinie von den in der Psoriasis zugelassenen Wirkstoffe bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit und Praktikabilität für den Patienten und Arzt. In der Gesamtschau ist Etanercept ähnlich zu bewerten wie die anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab [3].</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
Wirkstoff	Wirksamkeit ¹	Qualität der Evidenz nach Grade PASI 75 vs. Placebo	Sicherheit / Verträglichkeit bei Induktionstherapie*	Sicherheit / Verträglichkeit bei Erhaltungstherapie*	Praktikabilität (Patient)*	Praktikabilität (Arzt)*
Acitretin**	0/+*	Kein Vergleich verfügbar	+	+	+	++
Adalimumab	+++*	⊕⊕⊕○	++	++	+++	++
Apremilast	+	⊕⊕⊕○	++	++	+++	+++
Ciclosporin	+*	⊕⊕○○	+	+	+++	++
Etanercept	++*	⊕⊕⊕⊕	++	++	+++	++
Fumarate	+*	⊕⊕○○	+	++	++	++
Infliximab	++++	⊕⊕○○	+	++	+++	+/-
Methotrexat	+	⊕⊕○○	+	++	+++	++
Secukinumab	++++	⊕⊕⊕⊕	++	++	+++	++
Ustekinumab	+++	⊕⊕⊕○	++	++	++++	+++
¹ - bis ++++ - Einschätzung der Wirksamkeit unter Berücksichtigung von PASI 75 Ergebnissen (Placebo und Head-to-Head Studien) sowie Experteneinschätzung * Unter Berücksichtigung von Experteneinschätzung ** Für Frauen im gebärfähigen Alter wird eine Therapie mit Acitretin generell nicht empfohlen Quelle: Nast et al. S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2017; S. 21.						
<p>Weiterhin scheint die Wirksamkeit keine explizite Anforderung zu sein, denn für Fragestellung 1 wurde ebenfalls Methotrexat festgelegt, obwohl die Wirksamkeit von Methotrexat am schwächsten eingeschätzt wird.</p> <p>Die Akzeptanz und klinische Relevanz von Etanercept spiegelt sich außerdem im breiten Einsatz des Medikaments in der Versorgung von Psoriasis-Patienten wider. Gemäß deutscher Daten des IPSOS</p>						

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapy Monitor Report Dermatology (Psoriasis) sind in Q4 2018 knapp 36% der Patienten mit TNF in der second line behandelt worden. Verordnungsstärkstes Medikament war Adalimumab mit 50% aller TNF-Verordnungen, schon gefolgt von Etanercept mit 33% der Verschreibungen. Mit großem Abstand folgen Infliximab und Certolizumab mit jeweils 8% Verordnungsanteil. Dies zeigt, dass Etanercept in Deutschland eines der am häufigsten verordneten Biologika in der Therapie der Psoriasis ist und somit eine hohe Relevanz hat [5].</p> <p>Zusammenfassend erfüllt Etanercept nach Auffassung von Lilly die Anforderungen der Verfahrensordnung an eine geeignete zVT für Fragestellung 2. Diese sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Etanercept hat eine Zulassung im Anwendungsgebiet: <p>K.</p> <p>L. „Etanercept ist zugelassen für die Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt [4]</p> <ul style="list-style-type: none">• Etanercept wird basierend auf dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Therapie der Psoriasis in anerkannten nationalen sowie internationalen Leitlinien empfohlen.• Etanercept hat sich in der praktischen Anwendung bewährt und wird nach wie vor breit in der Behandlung der Psoriasis eingesetzt.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht von Lilly ist generell das Ausmaß der Wirkstärke der zVT im Vergleich zu anderen Arzneimitteln gemäß Verfahrensordnung keine explizite Anforderung zur Eignung als zVT.	

Literaturverzeichnis

Q.

1. IQWiG-Bericht – Nr. 724 (2019). Tildrakizumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A 18-78, Version: 1.0, Stand: 13.02.2019.
2. Lilly Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Taltz®. Stand Mai 2018.
3. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al.(2017), S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2017. AWMF online.
4. Pfizer Limited(2018). Fachinformation Enbrel® 25 mg. Stand: Juli 2018.
5. Ipsos Healthcare Dermatology (Psoriasis) Therapy Monitor in Germany Q4 2018; Biologika-Marktanteile nach Therapie-Line für Deutschland; Datenstand: Q4 – 2018

5.3 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22.03.2019
Stellungnahme zu	Tildrakizumab (Ilumetri®) bei Plaque-Psoriasis – Nutzenbewertung A17-18 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2018-11-15-D-410
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit 17.09.2018 ist Tildrakizumab (Ilumetri®) zugelassen: „für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.“ [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 15.02.2019 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Tildrakizumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Abatacept (Orencia®) ist neben der Behandlung der rheumatoiden Arthritis seit dem 23.06.2017 auch für die Behandlung von Psoriasis Arthritis (PsA) bei Erwachsenen zugelassen [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Tildrakizumab auch BMS.</p>	
<p>Zusammenfassung:</p> <p>Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf einen Punkt eingegangen:</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Fototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Population A</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Modul 3 A 3.1.2</p>	<p>1) Fototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Population A</p> <p>Anmerkung: BMS teilt die Ansicht des pU, dass die Fototherapie keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Population A darstellt. Das Anwendungsgebiet von Tildrakizumab lautet: „<i>Ilumetri® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.“</i></p> <p>Zwar schließt dieser Indikationstext eine nicht-systemische Vergleichstherapie grundsätzlich nicht aus, allerdings impliziert er einen Bedarf an einer systemischen Therapie und damit auch einen gewissen Schweregrad der Erkrankung, bei dem ein ausreichender Behandlungserfolg durch topische oder nicht-medikamentöse Therapien regelhaft nicht sichergestellt werden kann.</p> <p>Für einen Teil der Patienten in dieser Population kann eine Fototherapie durchaus eine adäquate Therapieoption darstellen. Es ist allerdings fraglich, ob es sich um eine Behandlungsoption handelt, mit der die überwiegende Mehrheit dieser Patienten dauerhaft ausreichend und zweckmäßig behandelt werden kann.</p> <p>Im Nutzenbewertungsverfahren zu Dimethylfumarat war die Fototherapie nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Anwendungsgebiet lautet in diesem Fall: <i>„Skilarence® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.“</i> [4]</p> <p>Da das durch dieses Anwendungsgebiet definierte Patientenkollektiv eine systemische Therapie „benötigt“ und nicht nur dafür „in Frage kommt“, ist formell der Ausschluss von nicht-systemischen Vergleichstherapien, wie der Fototherapie, schlüssig.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dass diese semantische Unterscheidung in der Realität wohl keine Rolle spielt, wird durch den G-BA selbst bestätigt, nämlich durch die Beschlüsse der zeitlich parallelen Nutzenbewertungen zu Dimethylfumarat, Guselkumab und Brodalumab. [4] [5] [6]</p> <p>Die Anzahl der Patienten in Population A von Dimethylfumarat (ohne Fototherapie als zusätzliche nicht-systemische zVT) ist mit ca. 19.800 – 137.300 Patienten genauso hoch wie die Anzahl der Patienten in Population A von Guselkumab und Brodalumab (mit Fototherapie als zusätzliche nicht-systemische zVT).</p> <p>Guselkumab und Brodalumab weisen allerdings das gleiche Anwendungsgebiet wie Tildrakizumab auf, sind also zugelassen zur Behandlung von Patienten, die für eine systemische Therapie „in Frage kommen“. Dementsprechend beinhaltet Population A in diesen beiden Fällen Patienten, für die der G-BA eine Fototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Die identischen Patientenzahlen der drei fast zeitgleich veröffentlichten G-BA Beschlüsse zugrunde legend, gäbe es damit rechnerisch jedoch keinen Patienten, der für eine systemische Therapie „in Frage kommt“, diese aber nicht „benötigt“, sondern alternativ auch mit einer nicht-systemischen Therapie, wie der Fototherapie, zweckmäßig behandelt werden könnte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Entfernung der Fototherapie aus dem ZVT-Korb von Population A	Die Phototherapie ist von der im Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umfasst.

Literaturverzeichnis

1. ALMIRALL HERMAL GMBH. Fachinformation Ilumetri® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 09.2018. [Aufgerufen am 18.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022216>.
2. IQWiG. Tildrakizumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Aufgerufen am 15.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2750/2018-11-13_Modul1_Tildrakizumab.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (B-MS). Fachinformation Orencia® [online]. 07.2017. [Aufgerufen am 18.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010292>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dimethylfumarat [online]. 03.2018. [Aufgerufen am 19.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3254/2018-03-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_D-316_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brodalumab [online]. 03.2018. [Aufgerufen am 19.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3245/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Guselkumab - Beschluss vom: 17. Mai 2018 / 24. Juli 2018 [online]. 07.2018. [Aufgerufen am 19.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-332/2018-07-24_Geltende-Fassung_Guselkumab_D-330.pdf.

5.4 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	25.02.2019
Stellungnahme zu	Tildrakizumab Vorgangsnummer 2018-11-15-D-410
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2019 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tildrakizumab veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/414/#tab/nutzenbewertung).</p> <p>Tildrakizumab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Es ergeben sich daraus zwei Subpopulationen. Subpopulation A besteht aus erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen. Subpopulation B besteht aus erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für Subpopulation A Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekinumab oder Methotrexat oder Phototherapie (Photosoletherapie, NB-UVB) oder Secukinumab und für Subpopulation B Adalimumab oder Infliximab oder Ixekinumab oder Secukinumab oder Ustekinumab fest.</p>	
Gewicht des Psoriasis-Patienten	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>T. <u>Originalwortlaut:</u> <u>Dossierbewertung A18-78, S24:</u></p> <p>„Der Verbrauch von Ciclosporin und Infliximab wird in Abhängigkeit des Körpergewichts ermittelt [30,34]. Der pU rechnet gemäß aktuellem Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg [36].“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Mikrozensus ist eine statistische Erhebung und verfolgt das Ziel einer repräsentativen Abbildung der Bevölkerungsstruktur in Deutschland. Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg (entsprechend des Mikrozensus) anzunehmen, spiegelt die Realität nicht wider und führt somit zu einer falschen Verbrauchsberechnung.</p> <p>Auswertungen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest sowie der PsoHealth3-Studie zeigen, dass Psoriasis-Patienten tendenziell übergewichtig sind (1-3).</p> <p>Die 2.556 Patienten, die in den Jahren 2008 – 2012 in das PsoBest-Register eingeschlossen wurden, hatten im Durchschnitt einen Body Mass Index (BMI) von 28,2 während der durchschnittliche BMI in der deutschen Bevölkerung im Jahr 2013 bei 25,9 lag (1, 4). In einer Zwischenauswertung des Registers zum 31.12.2015 mit mehr als 4.000 Patienten lag der durchschnittliche BMI der Psoriasis-Patienten ebenso bei 28,3 (5).</p> <p>Auch die Auswertungen der deutschen PsoHealth3-Studie mit 1.265 eingeschlossenen Patienten aus den Jahren 2013 und 2014</p>	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeigen, dass der BMI von Psoriasis-Patienten mit 28,0 signifikant höher ist als der durchschnittliche BMI der Normalbevölkerung in diesem Zeitraum (25,9) (2).</p> <p>Der erhöhte BMI spiegelt sich auch im Durchschnittsgewicht der Psoriasis-Patienten wider. Verschiedene nationale Studien von dermatologischen Praxen (PsoHealth), Apotheken (PsoPharm) oder des deutschen Psoriasis-Registers (PsoBest) ermittelten jeweils ein Durchschnittsgewicht zwischen 79 kg und 85 kg bei den Patienten (1).</p> <p>Zur korrekten Berechnung des Medikations-Verbrauchs sollte daher ein Wert herangezogen werden, der entsprechend an die Realität bei Pso-Patienten angepasst ist.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Augustin M, Spehr C, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(1):48-57.
2. Jacobi A, Langenbruch A, et al. Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology.* 2015;231(3):231-8.
3. Reich K, Mrowietz U, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(10):875-83.
4. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile [Zugriffsdatum: 16.04.2018].
5. Spehr CA, M.; Rustenbach, S. J.; Ulrich Mrowietz, U.; Klaus Strömer, K.; Radtke, M.A. Routine care of psoriasis: baseline data from the German Registry PsoBest.

5.5 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	08.03.2019
Stellungnahme zu	Tildrakizumab / Ilumetri®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorbemerkung</p> <p>Die von Janssen-Cilag vertriebenen Antikörper Guselkumab und Ustekinumab (1, 2) sind jeweils für die Behandlung der moderaten bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis (PsO) zugelassen. Das Biologikum Ustekinumab wird zusätzlich in der Teilpopulation 2 als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA definiert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Janssen-Cilag berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Tildrakizumab und nimmt wie folgt Stellung.</p>	
<p>Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tildrakizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,</p> <p><u>A. die für eine erstmalige systemische Therapie in Frage kommen, ist:</u></p> <p>Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB*-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab</p> <p><u>B. die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, ist:</u></p> <p>Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Teilpopulation A wird die Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie neben den systemischen Therapien bestimmt, obwohl sie gemäß Leitlinie und Aussagen von Dermatologen nicht zu den systemischen Therapien gezählt wird.</p> <p>In der aktuellen Leitlinie von 2017 (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf; abgerufen am 07.03.2019) wird die Phototherapie im Kapitel der topischen Therapien behandelt („Topische Therapie, Phototherapie, Schnittstellendefinition“) und nicht unter den systemischen Therapien gelistet. Auch unter Verwendung von oralem Psoralen wird die Wirkung auf Beschwerden rein topisch erzielt, da Psoralen die Haut für eine UV-Bestrahlung empfindlicher macht, aber darüber hinaus keine therapeutischen oder pharmakologischen Effekte wie eine systemische Behandlung mit den weiteren o.g. Therapien hat.</p> <p>In der mündlichen Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Ixekizumab im Jahr 2017 (https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-279/2017_07_11_Wortprotokoll_Ixekizumab_D-275.pdf; abgerufen am 07.03.2019) wurde ebenfalls die Phototherapie und ihre Einordnung als topische oder systemische Therapie mit den Klinikern diskutiert. Diese ist nach Auffassung der Dermatologen <u>keine</u> systemische Therapie, da ihre Effekte ausschließlich auf der Haut stattfinden. Daher wird sie auch im Management der Therapie und in der Leitlinie folgerichtig als gesondert von den systemischen Therapien betrachtet.</p> <p>Neben dem Argument, dass eine Phototherapie nicht zu den systemischen Therapien gezählt wird, sollte auch das erhöhte</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Malignitätsrisiko bei der Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt werden, was wiederum gegen Phototherapie als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie – unabhängig ob als systemische oder topische Therapie eingeordnet – spricht: Eine große Limitierung der Phototherapie stellt nämlich die Tatsache dar, dass UV-Strahlung ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung des hochgradig malignen schwarzen Hautkrebses (malignes Melanom) ist. Während die Kanzerogenität der durch Psoralen verstärkten UV-A Bestrahlung (PUVA) als gesichert gilt, wird eine potentielle Kanzerogenität der UV-B-Phototherapie ebenfalls kritisch diskutiert (3, 4) .</p> <p>Bei der Phototherapie ist langfristig mit Lichtschäden der Haut und vorzeitiger Hautalterung mit einem zusätzlich erhöhten Malignitätsrisiko zu rechnen (3-5).</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus den genannten Gründen stellt die Phototherapie aus der Sicht von Janssen keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie in Frage kommen, dar.</p>	<p>Die Phototherapie ist von der im Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umfasst.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation TREMFYA® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/TREMFYA® 100 mg Injektionslösung in einem Fertigpen - Stand 11/2018. 2019.
2. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung/STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze – Stand 07/2018. 2019.
3. Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, Gollnick H, Holzle E, Honigsmann H, et al. S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2016 Aug;14(8):e1-e25. PubMed PMID: 27509439. Epub 08/12. eng.
4. Holzle E, Honigsmann H, Rocken M, Ghoreschi K, Lehmann P. [Recommendations for phototherapy and photochemotherapy]. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2003 Dec;1(12):985-97. PubMed PMID: 16285652. Empfehlungen zur Phototherapie und Photochemotherapie.
5. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011]. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2011 Jun;9 Suppl 2:S1-104. PubMed PMID: 21627770. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011.

-

5.6 Stellungnahme: LEO Pharma GmbH

Datum	<< 08.März.2019 >>
Stellungnahme zu	<< Tildrakizumab/Illumetri® >>
Stellungnahme von	<< LEO Pharma GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tildrakizumab hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier in Modul 1, S.10, Tabelle 1-7 Angaben bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das von ihm benannte Teilanwendungsgebiet A wie folgt gemacht: für „<i>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen</i>“ gilt die vom G-BA festgelegte zVT „<i>Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab oder Fumarsäureester¹, die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.²</i>“. Die Angaben erfolgten mit den Fußnoten 1: „<i>Der G-BA definiert zusätzlich zu den hier aufgelisteten systemischen Therapien auch die Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet A. Diese Ansicht teilt Ammirall Hermal aus den in Modul 3A dargelegten Gründen nicht.</i>“ Und Fußnote 2: „<i>Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen,</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>dass Ciclosporin und Methotrexat für den G-BA ausweislich der Liste der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel nur für Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen sind. Darüber hinaus ist Ciclosporin für die Langzeittherapie kontraindiziert.“</i></p> <p>Von dieser zVT ist der G-BA offenbar im Rahmen der Nutzenbewertung abgewichen und hat sie wie folgt geändert (siehe Dossierbewertung des IQWiG auf Seite 3 Tabelle 2). Hier wird die zVT für die Fragestellung 1 für die Indikation „<i>erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt</i>“ mit „<i>Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Fototherapie (NB-UVB, Fotosoletherapie) oder Secukinumab</i>“ angegeben.</p> <p>Fazit: die Wirkstoffe Adalimumab und Ixekizumab wurden neu aufgenommen und der Wirkstoff Fumarsäureester wurde gestrichen.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Änderung kann insbesondere in Bezug auf die Streichung der Fumarsäureester formal und inhaltlich nicht nachvollzogen werden, zudem erscheint der Zeitpunkt der Änderung, in einer laufenden Nutzenbewertung, willkürlich und stellt in diesem Fall eine unangemessene Härte dar.</p> <p>Die zVT ist vom G-BA regelhaft nach den Maßstäben zu bestimmen, die sich aus dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin ergeben (§ 6 Abs. 1 S. 1 AMNutzenv). Sie muss nach § 6 Abs. 2 AMNutzenv 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 nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p>	<p><u>Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Jeweils auf Basis einer direkt vergleichenden Studie wurde gezeigt, dass eine Biologika-Therapie mit den <i>Interleukin-Inhibitoren</i> Guselkumab, Ixekizumab oder Secukinumab bezüglich des therapielevanten Nutzens einer Therapie mit Fumarsäureestern deutlich überlegen ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die drei genannten Biologika im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie jeweils mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet. Auf Basis dieser bewerteten Studien kann nicht mehr abgeleitet werden, dass für Patienten ohne bisherige systemische Therapie eine medikamentöse Intervention mit Fumarsäureestern als gleichermaßen zweckmäßig mit einer Behandlung mit Biologika eingestuft werden kann. Aus diesen Studienergebnissen sowie der zwischenzeitlich etablierten Versorgungspraxis und den Stellungnahmen der klinischen Fachgesellschaften zeigt sich, dass die konventionellen und die biologischen Therapien unterschiedliche Patientenkollektive adressieren. In Anlehnung an die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis wird daher differenziert zwischen Patienten, bei denen die systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird und Patienten, bei denen konventionelle First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, weshalb die systemische First-Line-Therapie nicht mit einem konventionellen</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Streichung der Fumarsäureester spiegelt unserer Ansicht nach nicht den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wieder, sie entspricht vor allem nicht den Empfehlungen gemäß aktueller AWMF-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris - Update 2017.</p> <p>Die Therapie mit Fumarsäureestern erfüllt alle Kriterien einer zVT gemäß 5. Kapitel der VerfO G-BA. Gemäß aktueller Publikationen (Mrowietz et al., 2018) handelt es sich bei den Fumarsäureestern nach wie vor um die meistverwendete systemische Erstlinien-Therapie zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis. Damit sind die Fumarsäureester insbesondere für die Versorgung der Patienten der Population 1 oder A (s.o.) von essentieller Bedeutung.</p> <p>Diese Beobachtung wird gestützt durch den Arzneiverordnungsreport 2017 der 5,1 Millionen definierte Tagesdosen für Fumarsäureester ausweist. Damit stellen die</p>	<p>Wirkstoff begonnen wird. Derzeit sind als nicht konventionelle Wirkstoffe in dieser Therapielinie ausschließlich Biologika zugelassen. Da für die Behandlung mit dem <i>Interleukin-23-Antagonisten</i> Tildrakizumab in der systemischen First-Line-Therapie nur jene Patienten infrage kommen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie keine konventionelle Therapie, sondern die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, sind nur diese Patienten von der Zielpopulation (entsprechend der Patientenpopulation a) umfasst.</p> <p>Im Umkehrschluss entsprechen Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) angezeigt ist, nicht der Zielpopulation eines Biologikums. Demzufolge stellen diese Patienten keine geeignete Vergleichsgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab dar.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fumarsäureester die häufigste Systemtherapie überhaupt dar (meist als systemische Erstlinien-Therapie).</p> <p>In Bezug auf die Streichung von Fumaderm® steht damit fest, dass dies in erheblichem Maße dem tatsächlichen Versorgungsgeschehen bzw. der Versorgungsrealität widerspricht, die aber gerade zur Bestimmung der zVT maßgeblich heranzuziehen sind.</p> <p>Nachweislich ist es ist eine seit Jahren bestens etablierte, wirksame und leitlinienempfohlene first-Line Therapie, die umfangreich in der Literatur beschrieben ist.</p> <p>Die Therapie ist von der Dimethylfumarat-Therapie abzugrenzen (siehe entsprechendes Bewertungsverfahren Skilarence®).</p> <p>Damit wurden offenbar weder die publizierte Evidenz, die Leitlinien noch die Versorgungsrealität angemessen bei der Ausformulierung der neuen zVT berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ebenso ist nicht nachvollziehbar, dass neben der Streichung von Fumarsäureestern gleichzeitig Methotrexat und Ciclosporin als zVT beibehalten wurden.</p> <p>Wie der pU ausweist besitzen diese Therapien (Methotrexat, Ciclosporin) nicht die Zulassung für die gesamte benannte Population. Sie werden in der Versorgung weniger eingesetzt und besitzen nur einen eingeschränkten Empfehlungsgrad in den Leitlinien.</p> <p>Die relative Wirksamkeit einer Therapie mit Fumarsäureester im Vergleich zu den weiteren benannten zVT kann stellt in diesem Fall keine hinreichende Begründung für die aktuelle zVT Situation dar. Diese Begründung wurde in der Vergangenheit für den Wirkstoff Etanercept herangezogen.</p> <p>In der Nutzenbewertung für Apremilast führt der G-BA aus</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Tragende Gründe (TrG) S. 5): „... zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz, unabhängig von der vorliegenden Dosierung, für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika³. Daher wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen.“ Die Fußnote 3 verweist auf die deutsche Psoriasis-Leitlinie von 2011. Diese Begründung gegen Etanercept wird in den Tragenden Gründen zum Beschluss von Guselkumab wiederholt (Tragende Gründe S. 6).</p> <p>Sollte die relative Wirksamkeit ein Grund für den G-BA sein die Therapie mit Fumarsäureestern aus der Gruppe der zVT auszuschließen bleibt festzuhalten, dass dann auch Ciclosporin und Methotrexat ausgeschlossen werden müssten, da diese Therapien bezüglich ihrer Wirksamkeit vergleichbar sind.</p> <p>Die aktuellen AWMF Leitlinie verweist auf S. 59 darauf, dass es keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Fumarsäureestern</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Methotrexat gibt. Ebenso wird darauf verwiesen (S. 42), dass es keinen Unterschied zwischen Methotrexat und Ciclosporin gibt. Betrachtet man die darüber hinaus vorliegenden therapeutischen Einschränkungen von Ciclosporin und Methotrexat stellt man fest, dass diese wesentlich weniger zweckmäßig erscheinen als die Fumarsäureester und konsequenterweise ebenso gestrichen werden sollten.</p> <p>Literatur:</p> <p>Mrowietz U, Barker J, Boehncke WH, Iversen L, Kirby B, Naldi L, Reich K, Tanew A, van de Kerkhof PCM, Warren RB (2018): Clinical use of dimethyl fumarate in moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Oct;32 Suppl 3:3-14</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zVT für die Indikation „<i>erwachsene Patientinnen und Patienten</i>“</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt“ muss geändert werden. Die Therapie mit Fumarsäureestern ist wieder aufzunehmen.</i>	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.7 Stellungnahme: Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	05.04.2019
Stellungnahme zu	Tildrakizumab / Ilumetri®
Stellungnahme von	Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tildrakizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>Das IQWiG legt der Nutzenbewertung von Tildrakizumab folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zugrunde:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Fragestellung 1:</u> Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie in Frage kommen:<ul style="list-style-type: none">- Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab• <u>Fragestellung 2:</u> Erwachsene Patientinnen oder Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben:<ul style="list-style-type: none">- Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab <p>Der G-BA weicht bei der Vorgabe der zVT von Festlegungen ab, die der G-BA in vorangegangenen Verfahren zur Nutzenbewertung von Biologika in der Indikation Plaque-Psoriasis beschlossen hat (<i>Guselkumab, Beschluss vom 17.05.2018; Brodalumab, Beschluss vom</i></p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>01.03.2018; Ixekizumab, Beschluss vom 17.08.2017; Secukinumab, Beschluss vom 17.08.2017).</p> <p>Der mit der Änderung verbundene Ausschluss von Fumarsäureester als zVT in der Fragestellung 1 ist nicht nachvollziehbar und würde zu Wettbewerbsverzerrungen innerhalb von Wirkstoffen des Therapiegebietes führen. Im Einzelnen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. § 6 Abs. 3 AM-NutzenV bestimmt, dass für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zVT heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. <p>Die Interleukin-Inhibitoren Guselkumab, Brodalumab, Ixekizumab, Secukinumab und Tildrakizumab zur Behandlung der Psoriasis Vulgaris sind Interleukin-Inhibitoren und als Arzneimittel einer Wirkstoffklasse anzusehen. Die Interleukin-Inhibitoren sind auf der 4. Ebene des ATC-Codes (L04AC) zu einer Wirkstoffklasse zusammengefasst. Brodalumab, Ixekizumab und Secukinumab stellen dabei Interleukin-17 bzw. -17A Inhibitoren dar, während Guselkumab und Tildrakizumab Interleukin-23 Inhibitoren sind.</p> <p>Für die Arzneimittel der Wirkstoffklasse der Interleukin-Inhibitoren sollte die Bewertung gegenüber einer einheitlichen zVT sichergestellt werden.</p> <p>Fumarsäureester sind für Patienten, die für eine erstmalige systemische Therapie in Frage kommen, weiterhin ein wesentlicher Therapiestandard. Dies geht aus aktuellen Versorgungsdaten ebenso hervor wie aus der aktuellen S3-Leitlinie 013-001 („Therapie der Psoriasis vulgaris“, Stand:</p>	<p><u>Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Jeweils auf Basis einer direkt vergleichenden Studie wurde gezeigt, dass eine Biologika-Therapie mit den Interleukin-Inhibitoren Guselkumab, Ixekizumab oder Secukinumab bezüglich des therapierelevanten Nutzens einer Therapie mit Fumarsäureestern deutlich überlegen ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die drei genannten Biologika im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie jeweils mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet. Auf Basis dieser bewerteten Studien kann nicht mehr abgeleitet werden, dass für Patienten ohne bisherige systemische Therapie eine medikamentöse Intervention mit Fumarsäureestern als gleichermaßen zweckmäßig mit einer Behandlung mit Biologika eingestuft werden kann. Aus diesen Studienergebnissen sowie der zwischenzeitlich etablierten Versorgungspraxis und den Stellungnahmen der klinischen Fachgesellschaften zeigt sich, dass die konventionellen und die biologischen Therapien unterschiedliche Patientenkollektive adressieren. In Anlehnung an die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis wird daher differenziert zwischen Patienten, bei denen die systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird und Patienten, bei denen konventionelle First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, weshalb die systemische First-Line-Therapie nicht mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird. Derzeit sind als nicht konventionelle Wirkstoffe in dieser Therapielinie ausschließlich Biologika zugelassen. Da für die Behandlung mit dem Interleukin-23-Antagonisten Tildrakizumab in der systemischen First-Line-Therapie nur jene Patienten infrage kommen, für die im Rahmen einer erstmaligen</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>10/2017).</p> <p>2. Eine Gleichbehandlung der biologischen Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis vulgaris ist auch vor dem Hintergrund der geplanten Einführung des elektronischen Arztinformationssystems gem. § 73 Abs. 9 SGB V erforderlich.</p> <p>Sofern biologische Arzneimittel in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Fragestellung 1 einen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester gezeigt haben, wird dieser Zusatznutzen im Arztinformationssystem entsprechend ausgewiesen. Nach der Änderung der zVT in der Fragestellung 1 ist es den pU aber nicht mehr möglich, einen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureester in direkt vergleichenden Studien oder auf der Grundlage indirekter Vergleiche nachzuweisen. Dementsprechend würden diese biologischen Arzneimittel ohne einen entsprechenden Zusatznutzen in der Fragestellung 1 im Arztinformationssystem dargestellt, was zu einer Wettbewerbsverzerrung führen würde.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, dass biologische Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis vulgaris weiterhin die Möglichkeit erhalten, einen Zusatznutzen (auch) gegenüber Fumarsäureester zu belegen. Der pU hat im vorliegenden Verfahren hierzu einen indirekten Vergleich hierzu vorgelegt.</p> <p>3. Der pU hat nur bei der Feststellung eines Zusatznutzens durch den G-BA die Möglichkeit, für ein Arzneimittel eine Praxisbesonderheit auf der Grundlage von § 130b Abs. 2 SGB V zu vereinbaren. § 130b Abs. 2 SGB V bestimmt, dass die Erstattungsbetragsvereinbarung vorsehen soll, dass</p>	<p>systemischen Therapie keine konventionelle Therapie, sondern die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, sind nur diese Patienten von der Zielpopulation (entsprechend der Patientenpopulation a) umfasst.</p> <p>Im Umkehrschluss entsprechen Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) angezeigt ist, nicht der Zielpopulation eines Biologikums. Demzufolge stellen diese Patienten keine geeignete Vergleichsgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab dar.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verordnungen des Arzneimittels von der Prüfungsstelle als Praxisbesonderheit anerkannt werden. Auch hier käme es zu Wettbewerbsverzerrungen, wenn zukünftig kein Vergleich in der Fragestellung 1 gegenüber Fumarsäureester mehr möglich wäre.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M, et al. (2017): S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. [Zugriff: 28.02.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.

5.8 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.03.2019
Stellungnahme zu	Tildrakizumab (Ilumetri®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch,

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.02.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tildrakizumab (Ilumetri®) von Almirall Hermal GmbH veröffentlicht. Tildrakizumab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>Der Wirkstoff ist nach Guselkumab der zweite selektive Interleukin-23-Inhibitor in der AMNOG-Nutzenbewertung.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legte der G-BA für (1) Patienten, die für eine erstmalige systemische Therapie in Frage kommen, Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab fest.</p> <p>Anzumerken ist, dass der G-BA die zuletzt im Verfahren von Guselkumab festgelegte zVT für die Patientengruppe (1) verändert hat. Hinzugekommen sind die Biologika Adalimumab und Ixekizumab, während Fumarsäureester als Option entfallen ist.</p> <p>Für (2) Patienten, die auf eine systemische Therapie</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unzureichend angesprochen haben, legte der G-BA Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Die zuletzt im Verfahren von Guselkumab festgelegte zVT für diese Patientengruppe wurde um Ixekizumab erweitert.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG für beide Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Für (1) Patienten, die für eine erstmalige systemische Therapie in Frage kommen, legte der Hersteller mangels einer direkt vergleichenden Studie zur zVT einen nicht adjustierten indirekten Vergleich zu Fumarsäureester vor. Diese Daten stufte das IQWiG als nicht relevant ein, da Fumarsäureester nicht mehr als zVT-Option durch den G-BA angesehen wird.</p> <p>Für (2) Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, legte der Hersteller eine direkt vergleichende Studie zu Etanercept mit mehreren positiven Effekten vor. Auch diese Daten stufte das IQWiG als nicht geeignet ein, da Etanercept keine Option der festgelegten zVT darstellt.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht nachvollziehbar</p> <p>Als zVT legte der G-BA für (1) Patienten, die für eine erstmalige systemische Therapie in Frage kommen, Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie</p>	<p><u>Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Jeweils auf Basis einer direkt vergleichenden Studie wurde gezeigt, dass eine Biologika-Therapie mit den Interleukin-Inhibitoren Guselkumab, Ixekizumab oder Secukinumab bezüglich des therapielevanten Nutzens einer Therapie mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(NB-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab fest. Die in den vergangenen Nutzenbewertungsverfahren (zuletzt beim selektive Interleukin-23-Inhibitor Guselkumab) hierfür festgelegte zVT wurde dabei vom G-BA verändert, so dass insb. Fumarsäureester als Option der zVT entfallen ist. Die Mitteilung einer Veränderung der zVT an den Hersteller erfolgte nach Angaben der IQWiG-Bewertung am 23.08.2018 und damit erst wenige Wochen vor der Einreichung des Dossiers am 15.11.2018.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Änderung der zVT ist aus Sicht des vfa nicht nachvollziehbar. Zum einen wurde diese Änderung vom G-BA nicht transparent begründet. Zum anderen ist die Änderung auch inhaltlich nicht klar nachvollziehbar, legt man die Kriterien zur Festlegung der zVT laut § 6 Absatz 2 und 3 der AM-NutzenV zugrunde, wonach: <ul style="list-style-type: none"> (2) 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, [...]. (3) Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. <p>Erstens handelt es sich aus Sicht des vfa bei Fumarsäureester um einen Wirkstoff, der sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Derzeit wird der Wirkstoff immer noch in der Praxis</p>	<p>Fumarsäureestern deutlich überlegen ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die drei genannten Biologika im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie jeweils mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet. Auf Basis dieser bewerteten Studien kann nicht mehr abgeleitet werden, dass für Patienten ohne bisherige systemische Therapie eine medikamentöse Intervention mit Fumarsäureestern als gleichermaßen zweckmäßig mit einer Behandlung mit Biologika eingestuft werden kann. Aus diesen Studienergebnissen sowie der zwischenzeitlich etablierten Versorgungspraxis und den Stellungnahmen der klinischen Fachgesellschaften zeigt sich, dass die konventionellen und die biologischen Therapien unterschiedliche Patientenkollektive adressieren. In Anlehnung an die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis wird daher differenziert zwischen Patienten, bei denen die systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird und Patienten, bei denen konventionelle First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, weshalb die systemische First-Line-Therapie nicht mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird. Derzeit sind als nicht konventionelle Wirkstoffe in dieser Therapielinie ausschließlich Biologika zugelassen. Da für die Behandlung mit dem Interleukin-23-Antagonisten Tildrakizumab in der systemischen First-Line-Therapie nur jene Patienten infrage kommen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie keine konventionelle Therapie, sondern die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, sind nur diese Patienten von der Zielpopulation</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>regelmäßig und überwiegend angewendet und ist Teil der maßgeblichen S3-Leitlinie. Zweitens war Fumarsäureester Teil der zVT für das zuvor bewertete Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklasse Guselkumab. Gemäß AM-NutzenV müsste Fumarsäureester also auch Teil der zVT für Tildrakizumab sein, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Drittens ist es aus Sicht des vfa fraglich inwieweit sich insgesamt der „allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse“ bereits <u>abschließend</u> geändert hat oder ob dieser derzeit noch als „im Wandel begriffen“ verstanden werden könnte. Sollte der G-BA von einer abschließenden Änderung ausgegangen sein, bleibt unbeantwortet, wie die beiden zuvor ausgeführten Aspekte bei einer AM-NutzenV-konformen zVT-Bestimmung berücksichtigt wurden.</p> <p>Zu fordern ist, dass der G-BA transparent und nachvollziehbar Festlegungen der zVT vornimmt, die unter Berücksichtigung <u>aller</u> AM-NutzenV-Kriterien stattfindet. Zudem sollte der G-BA mit Augenmaß agieren, wenn er bereits beratene zVTs kurzfristig ändern möchte, da kurzfristige Änderungen die Planungssicherheit für pU zur Dossiererstellung beeinträchtigen.</p> <p>Grundsätzlich ist zudem anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die ggf. vorliegenden Gründe für ihre Anpassung nicht dargelegt werden.</p>	<p>(entsprechend der Patientenpopulation a) umfasst.</p> <p>Im Umkehrschluss entsprechen Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) angezeigt ist, nicht der Zielpopulation eines Biologikums. Demzufolge stellen diese Patienten keine geeignete Vergleichsgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab dar.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.9 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

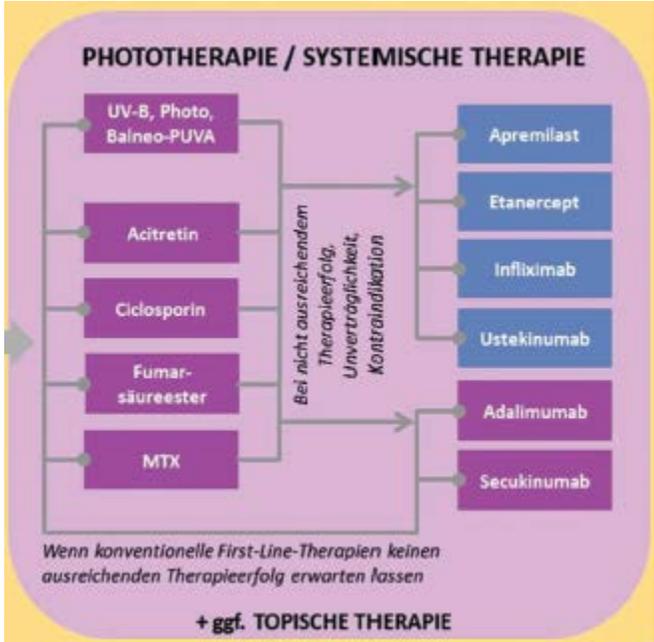
Datum	07.03.2019
Stellungnahme zu	Tildrakizumab (Ilumetri®) (2018-11-15-D-410)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Tildrakizumab als Hersteller des Wirkstoffs bzw. Arzneimittels</p> <ul style="list-style-type: none">• Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac, Trexject[®]), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigpen, u.a. zur Behandlung von Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica zugelassen [1] [2] [3] [4] [5]. <p>Der vorgenannte Wirkstoff wird in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Almirall Hermal GmbH bzw. Almirall, S.A. [6] [7] [8] [9], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [10] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [11] angeführt.</p>	
<p>2) Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige systemische Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis [6] [11] entspricht in mehreren Punkten nicht aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften [12] [13] [14] [15] [16] [17].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Nast A et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update, 2018</p> <p>Retinoide und Etanercept sind bereits in den vergangenen Jahren nicht in die Beurteilung durch G-BA und IQWiG einbezogen worden (wir verweisen auf unsere jeweiligen Stellungnahmen), nunmehr auch nicht mehr Fumarsäureester [11].</p> <p>Darüber hinaus fällt die Diskrepanz zwischen der Darstellung des pharmazeutischen Unternehmers und des IQWiG hinsichtlich der Fragestellungen und der infrage kommenden Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie auf, z.B. „erstmalige“</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																									
<p>systemische Therapie [6] [11].</p> <p>Ferner entsprechen Fragestellung und zVT nicht den letztjährigen Nutzenbewertungsverfahren zur Brodalumab, Guselkumab und Dimethylfumarat in der Indikation Psoriasis, ohne dass sich an der deutschen Versorgungspraxis insbesondere der initialen systemischen Therapie der Schuppenflechte Grundsätzliches geändert hätte.</p> <table border="1" data-bbox="264 655 969 1265"> <thead> <tr> <th>Einschlusstherapie</th> <th>Anzahl Patienten mit Originator</th> <th>Anzahl Patienten mit Biosimilars</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Adalimumab</td><td>921</td><td>7</td></tr> <tr><td>Brodalumab</td><td>109</td><td>0</td></tr> <tr><td>Certolizumab</td><td>21</td><td>0</td></tr> <tr><td>Efalizumab</td><td>35</td><td>0</td></tr> <tr><td>Etanercept</td><td>333</td><td>33</td></tr> <tr><td>Golimumab</td><td>26</td><td>0</td></tr> <tr><td>Guselkumab</td><td>156</td><td>0</td></tr> <tr><td>Infliximab</td><td>99</td><td>1</td></tr> <tr><td>Ixekizumab</td><td>188</td><td>0</td></tr> <tr><td>Secukinumab</td><td>893</td><td>0</td></tr> <tr><td>Tildrakizumab</td><td>8</td><td>0</td></tr> <tr><td>Ustekinumab</td><td>625</td><td>0</td></tr> <tr><td>Apremilast</td><td>336</td><td>0</td></tr> <tr><td>Ciclosporin</td><td>352</td><td>0</td></tr> <tr><td>Fumaderm®</td><td>2497</td><td>0</td></tr> <tr><td>Skilarence®</td><td>558</td><td>0</td></tr> <tr><td>Methotrexat</td><td>2286</td><td>0</td></tr> <tr><td>sonst. Systemtherapeutika</td><td>309</td><td>0</td></tr> </tbody> </table> <p>Aktuelle Einschlusszahlen im Patientenregister PsoBest, Stand: 04.03.2019</p> <p>https://www.psobest.de/aktuelles/einschlusszahlen/</p>	Einschlusstherapie	Anzahl Patienten mit Originator	Anzahl Patienten mit Biosimilars	Adalimumab	921	7	Brodalumab	109	0	Certolizumab	21	0	Efalizumab	35	0	Etanercept	333	33	Golimumab	26	0	Guselkumab	156	0	Infliximab	99	1	Ixekizumab	188	0	Secukinumab	893	0	Tildrakizumab	8	0	Ustekinumab	625	0	Apremilast	336	0	Ciclosporin	352	0	Fumaderm®	2497	0	Skilarence®	558	0	Methotrexat	2286	0	sonst. Systemtherapeutika	309	0	
Einschlusstherapie	Anzahl Patienten mit Originator	Anzahl Patienten mit Biosimilars																																																								
Adalimumab	921	7																																																								
Brodalumab	109	0																																																								
Certolizumab	21	0																																																								
Efalizumab	35	0																																																								
Etanercept	333	33																																																								
Golimumab	26	0																																																								
Guselkumab	156	0																																																								
Infliximab	99	1																																																								
Ixekizumab	188	0																																																								
Secukinumab	893	0																																																								
Tildrakizumab	8	0																																																								
Ustekinumab	625	0																																																								
Apremilast	336	0																																																								
Ciclosporin	352	0																																																								
Fumaderm®	2497	0																																																								
Skilarence®	558	0																																																								
Methotrexat	2286	0																																																								
sonst. Systemtherapeutika	309	0																																																								

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu guter Letzt ist der Einsatz der Wirkstoffe Adalimumab und Secukinumab in den aktuellen deutschen, britischen und französischen Leitlinien [12] [13] [16] [17] mitnichten grundsätzlich bei erstmaliger systemischer Therapie empfohlen, sondern „wenn konventionelle First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen“ [12] [13] oder die Wirkung verfehlt hätten [16] [17].</p>	
<p>3) Prophylaktisch weist Medac schon einmal für den weiteren Verlauf des Verfahrens darauf hin, dass die definierten Therapieziele der aktuellen nationalen Behandlungsleitlinie eine PASI 75-Antwort sind [12]:</p> <p>„Eine PASI 75-Antwort erscheint auch daher als ein sinnvolles Therapieziel am Ende der Induktionstherapie der Psoriasis, das im weiteren Verlauf der Behandlung in regelmäßigen Abständen weiter überprüft und erreicht werden sollte“.</p>	<p>Ein PASI-Response um 75% wird als patientenrelevant erachtet.</p>
<p>4) Almirall führt in seinen Studiendaten für einen indirekten Vergleich die eigenen Studien P010 und P011 sowie die Studien PRIME, RHBZ und POLARIS, die jeweils einen Fumarsäureester-Arm enthielten, an [9].</p> <p>Hinsichtlich der Wertigkeit von Fumarsäureestern zur Behandlung der Psoriasis bittet Medac zusätzlich um Aufnahme und Berücksichtigung der Ergebnisse der BRIGDE-Studie im Verfahren [18].</p>	
<p>5) „Ilumetri ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für eine systemische Therapie in Frage kommen“ [19].</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller führt in seinem Dossier mehrfach an, dass bei der zVT und deren Anwendung der Zulassungsstatus der Arzneimittel in der Behandlung zu beachten sei und betont, dass Methotrexat nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten, nämlich für Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, zugelassen sei [u.a. 6].</p> <p>Auch der Gemeinsame Bundesausschuss stellt den Zulassungsstatus von Methotrexat in seinen Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie am Beispiel der Lantarel®-Tabletten als ausschließlich zur Behandlung schwerer Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, dar [10].</p> <p>Medac begrüßt ausdrücklich die Hinweise zum Zulassungsstatus von Methotrexat und erlaubt sich den Hinweis, dass der metex® PEN von Medac wie in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bei der Indikation Psoriasis in unseren Stellungnahmen angekündigt, seit dem Frühjahr 2018 auf der Grundlage der METOP-Studie zur Behandlung von „mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris bei erwachsenen Patienten“ zugelassen ist [1] [20].</p> <p>Diese Information sollte nicht zuletzt nach Medacs Pressemitteilung vom 13.4.2018, die rege Verbreitung in Fachmedien fand, nicht unbekannt sein [21], so dass Medac hiermit den Gemeinsamen Bundesausschuss auffordert, die entsprechenden Unterlagen und Bewertungen entsprechend</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
anzupassen.	
<p>6) Wenn jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt parenterales Methotrexat von Medac in Form des metex[®] PEN das einzige im Markt zugelassene Methotrexat-Präparat mit einer Zulassung für die mittelschwere und schwere Psoriasis darstellt, dann kann folgende Aussage des IQWiG nicht statthaft sein und ist zu ändern:</p> <p>„Für Methotrexat gibt der pU neben der Darreichungsform Tabletten auch die Kosten für Fertigspritzen an. Da Tabletten die wirtschaftlichere Alternative darstellen, werden die Angaben zu Methotrexat-Fertigspritzen in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“ [11]</p>	<p>Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>
<p>7) Medac beantragt daher zwingend die Änderung sämtlicher Preisinformationen zu Methotrexat in diesem Nutzenbewertungsverfahren.</p> <p>Folgerichtig hat die Darstellung gemäß des Zulassungsstatus ausschließlich anhand des metex[®] PEN von Medac zu erfolgen.</p>	
<p>8) Zwar gilt bislang bei mäßiger Studienlage die Wirksamkeit von Methotrexat und Fumarsäureestern bei der Behandlung der Schuppenflechten im direkten Studienvergleich mit leichter Überlegenheit von Methotrexat als vergleichbar [22] [23].</p> <p>Jedoch zeigen sich in einem einfachen indirekten Vergleich mit den Wirksamkeitsdaten von subkutanem Methotrexat in der ME-TOP-Studie bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Psoriasis nach 24 Wochen [20] insbesondere beim primären Endpunkt PASI 75 deutliche Vorteile zu den in der BRIDGE-Studie erhobenen Wirksamkeitsdaten mit Fumarsäureestern [18]:</p> <table border="0" data-bbox="138 491 1099 687"> <thead> <tr> <th data-bbox="138 491 510 528"><i>24 Wochen</i></th> <th data-bbox="510 491 696 528"><i>MTX</i></th> <th data-bbox="696 491 1099 528"><i>FAE</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="138 528 510 580">• PASI 50:</td> <td data-bbox="510 528 696 580">69%</td> <td data-bbox="696 528 1099 580">61%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 580 510 633">• PASI 75:</td> <td data-bbox="510 580 696 633">51%</td> <td data-bbox="696 580 1099 633">34%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 633 510 687">• PASI 90:</td> <td data-bbox="510 633 696 687">24%</td> <td data-bbox="696 633 1099 687">19%</td> </tr> </tbody> </table>	<i>24 Wochen</i>	<i>MTX</i>	<i>FAE</i>	• PASI 50:	69%	61%	• PASI 75:	51%	34%	• PASI 90:	24%	19%	
<i>24 Wochen</i>	<i>MTX</i>	<i>FAE</i>											
• PASI 50:	69%	61%											
• PASI 75:	51%	34%											
• PASI 90:	24%	19%											
<p>9) In den letzten zehn Jahren hat sich hinreichend erwiesen, dass parenterales Methotrexat in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen besser bioverfügbar ist, eine höhere Wirksamkeit erzielt und zudem verträglicher ist als orales MTX [24] [25] [26] [27].</p> <p>Darüber hinaus etabliert sich in jüngerer Zeit in der Behandlung der Psoriasis mit Methotrexat eine Startdosis von ≥ 15 mg als subkutane Gabe [20] [28] [29].</p>													
<p>11) Als Fazit möchte Medac anmerken, dass wir Fumarsäureester aufgrund des Zulassungsstatus und der deutschen Versorgungspraxis als zwingenden Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sehen, dennoch unseres Erachtens Methotrexat der attraktivere therapeutische Komparator für die Fragestellung ist. Ferner stellt Methotrexat in allen Darreichungsformen – auch als Injektionslösung in einem Fertigpen – gegenüber der Fumarsäure hinsichtlich der Therapiekosten die attraktivere Wahl für Kostenträger dar.</p>													

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN, Wedel August 2018
„metex PEN ist angezeigt für die Behandlung von [...] mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris bei erwachsenen Patienten, die für systemische Therapieformen in Frage kommen, sowie schwerer Psoriasis arthropathica bei Erwachsenen“
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel August 2018
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Mai 2018
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel Mai 2018
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel August 2018
- [6] Almirall Hermal GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tildrakizumab (Ilumetri®). Modul 1, o.O. 2018
- [7] Almirall Hermal GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tildrakizumab (Ilumetri®). Modul 2, o.O. 2018
- [8] Almirall Hermal GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tildrakizumab (Ilumetri®). Modul 3A, o.O. 2018
- [9] Almirall Hermal GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Tildrakizumab (Ilumetri®). Modul 4A, o.O. 2018
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Tildrakizumab, o.O. 2018
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Tildrakizumab – (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2019 (= IQWiG-Berichte Nr. 724)
- [12] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M et al.), S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris – Update 2017, o.O. 2017
- [13] Nast A et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update - Kurzfassung Teil 1 - Systemische Therapie. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16:645-670
- [14] Nast A et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. JEADV 2015;29:2277-2294
- [15] Pathirana D et al., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV 2009;23 Suppl 2:1-70
- [16] Amatore F et al., French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Feb 22. doi: 10.1111/jdv.15340. [Epub ahead of print]
- [17] Smith CH et al., British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. Br J Dermatol. 2017;177:628-636
- [18] Mrowietz U et al., Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind,

- Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol.* 2017;176:615-623
- [19] Almirall Hermal GmbH, Fachinformation Ilumetri 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Reinbek September 2018
- [20] Warren RB et al., An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:528-537
- [21] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Pressemitteilung „metex® PEN – weltweit erste Zulassung für Methotrexat bei mittelschwerer Psoriasis“, Wedel 13.4.2018
- [22] Atwan A et al., Oral fumaric acid esters for psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD010497
- [23] Atwan A et al., Oral fumaric acid esters for psoriasis: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2016;175:873-881
- [24] O'Connor A et al., The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:364
- [25] Schiff MH et al., Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549-1551
- [26] Pichlmeier U, Heuer KU, Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:563-571
- [27] Borman P et al., Letter to the Editor. Subcutaneous (SC) Methotrexate (MTX) is Better and Well-Tolerable than Oral MTX in Rheumatoid Arthritis Patients, Switched from Oral to SC Administration Due to Gastrointestinal Side Effects. *Open Rheumatol J.* 2014;8:18-19
- [28] Reich K et al., Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10:363-370
- [29] Warren RB et al., British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol.* 2016;175:23-44

5.10 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Alexander Nast

Datum	<< 06.März.2019 >>
Stellungnahme zu	<< Tildrakizumab / Handelsname: Ilumetri® >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. med. Alexander Nast Klinik für Dermatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Erstautor der Deutschen S3 Psoriasis Leitlinie >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Nast

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Nast

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 3, Tabelle 2	<p>1. Anmerkung:</p> <p>Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Fragestellung 1 ist nicht kongruent mit den Empfehlungen in der S3 Leitlinie und widerspricht dem aktuellen Versorgungsalltag.</p> <p>Es heißt es in der Leitlinie mit einfacher Empfehlung für die First Line Therapie:</p> <p>„Fumarsäureester/ Methotrexat/ Cyclosporin kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden“. [1]</p> <p>Warum im IQWiG Dossier die Fumarsäureester keine Berücksichtigung finden, ist nicht nachvollziehbar. Die Verordnungszahlen von Fumarsäure und MTX sind als vergleichbar anzusehen, Cyclosporin dagegen wird wesentlich seltener verordnet. [2]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufnahme von „oder Fumarsäureestern“ als weitere zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt.</p>	<p><u>Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Jeweils auf Basis einer direkt vergleichenden Studie wurde gezeigt, dass eine Biologika-Therapie mit den Interleukin-Inhibitoren Guselkumab, Ixekizumab oder Secukinumab bezüglich des therapierelevanten Nutzens einer Therapie mit Fumarsäureestern deutlich überlegen ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die drei genannten Biologika im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie jeweils mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet. Auf Basis dieser bewerteten Studien kann nicht mehr abgeleitet werden, dass für Patienten ohne bisherige systemische Therapie eine medikamentöse Intervention mit Fumarsäureestern als gleichermaßen zweckmäßig mit einer Behandlung mit Biologika eingestuft werden kann. Aus diesen Studienergebnissen sowie der zwischenzeitlich etablierten Versorgungspraxis und den Stellungnahmen der klinischen Fachgesellschaften zeigt sich, dass die konventionellen und die biologischen Therapien unterschiedliche Patientenkollektive adressieren. In Anlehnung an die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis wird daher differenziert zwischen Patienten, bei denen die systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird und Patienten, bei denen konventionelle First-Line-Therapien keinen</p>

Stellungnehmer: Nast

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 3, Tabelle 2		<p>ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, weshalb die systemische First-Line-Therapie nicht mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird. Derzeit sind als nicht konventionelle Wirkstoffe in dieser Therapielinie ausschließlich Biologika zugelassen. Da für die Behandlung mit dem Interleukin-23-Antagonisten Tildrakizumab in der systemischen First-Line-Therapie nur jene Patienten infrage kommen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie keine konventionelle Therapie, sondern die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, sind nur diese Patienten von der Zielpopulation (entsprechend der Patientenpopulation a) umfasst.</p> <p>Im Umkehrschluss entsprechen Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) angezeigt ist, nicht der Zielpopulation eines Biologikums. Demzufolge stellen diese Patienten keine geeignete Vergleichsgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab dar.</p>

Stellungnehmer: Nast

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Anmerkung:</p> <p>Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Fragestellung 2 widerspricht der Darstellung in der S3 Leitlinie und dem aktuellen Versorgungsalltag.</p> <p>Es heißt es in der Leitlinie für die Second Line Therapie bei erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben:</p> <p>„Apremilast, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind. [1]</p> <p>In der Versorgung entsprechend der Verordnungszahlen spielen neben den Therapien mit gleichzeitigem „First Line Label“ (hier insbesondere Adalimumab, Ixekizumab, Sekukinumab) vor allem Apremilast, Etanercept und Ustekinumab eine wesentliche Rolle. [2] Das Aufführen von Infliximab überrascht und spiegelt sich in der klinischen Versorgung nicht wider. Etanercept kann nur wegen seiner tendenziell geringeren Wirksamkeit nicht als bedeutungslos angesehen werden, insbesondere wegen seines guten Sicherheitsprofil. Der Cochrane Review zur Systemtherapie bei Psoriasis von Sbidian et al. identifiziert risk ratios für eine PASI 90</p>	<p>Gemäß der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis werden für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Biologika Adalimumab, Infliximab, Secukinumab und Ustekinumab empfohlen. Ebenfalls erwähnt werden die Wirkstoffe Etanercept und Apremilast. Allerdings wird sowohl für Etanercept als auch für Apremilast eine schwächere Empfehlung ausgesprochen. Es zeigt sich für Etanercept anhand der vorliegenden Evidenz eine geringere Wirksamkeit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Für den Phosphodiesterase-Inhibitor Apremilast konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V kein Zusatznutzen gegenüber den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Biologika festgestellt werden, weshalb dieser ebenfalls nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.</p>

Stellungnehmer: Nast

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Response von 11.18 (5.67-22.04) für Infliximab und von 10.79 (8,47-13.73) für Etanercept. [3] Ein wesentlicher Wirksamkeitsunterschied zwischen Infliximab und Etanercept, der eine Aufnahme von Infliximab und eine nicht Berücksichtigung von Etanercept rechtfertigt, kann hieraus nicht abgeleitet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme von „Apremilast oder Etanercept“ als weitere zweckmäßige Vergleichstherapien</p>	

Literaturverzeichnis

[1] Nast A, Amelunxen L, Augustin M. et al. [S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update - Kurzfassung Teil 1 - Systemische Therapie.]. J Dtsch Dermatol Ges. 2018 May;16(5):645-670. doi: 10.1111/ddg.13516

[2] PsoNet Magazin 2018; 5.

Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Archives of dermatological research. 2012;304; 87-113.

[3] Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD011535. DOI: 10.1002/14651858.CD011535.pub2

5.11 Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin für DDG

Datum	28.02.2019
Stellungnahme zu	Tildrakizumab IQWiG Bericht A18-78
Stellungnahme von	<p style="text-align: center;">Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland Nationale Versorgungskonferenz Psoriasis</p> <p>Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf</p>

Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Dr. Augustin für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft zur Tildrakizumab-Dossierbewertung des IQWiG vom 13.02.2019 Stellung.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Psoriasis vulgaris weist in Deutschland eine Prävalenz von etwa 2,5 % Prävalenz auf, entsprechend 2 Mio. Personen. Sie stellt damit eine häufige und für viele Betroffene und ihre Angehörigen äußerst belastende chronisch-entzündliche Erkrankung dar^{11,12,13,14}. Etwa 20% der Patientinnen und Patienten in dermatologischer Versorgung weisen zudem eine Psoriasis-Arthritis auf^{15,16}. Die Komorbidität für kardiovaskuläre, metabolische und autoimmunologische Erkrankungen sowie Depression ist signifikant und etwa um den Faktor zwei erhöht¹⁷,</p>	

¹¹ Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. Br J Dermatol 2011; 165 (4): 865-873.

¹² Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M: Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. Acta Derm Venereol 2010; 90 (2): 147-151.

¹³ Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol. 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.

¹⁴ Augustin M, Reich K, Blome C, Schaefer I, Laass A, Radtke MA: Nail Psoriasis in Germany: Epidemiology and Burden of Disease. Br J Dermatol 2010; 163 (3): 580-585.

¹⁵ Reich K, Krueger K, Moessner R, Augustin M: Epidemiology and Clinical Pattern of Psoriatic Arthritis in Germany: a Prospective Interdisciplinary Epidemiological Study of 1511 Patients with Plaque-Type Psoriasis. Br J Dermatol 2009; 160 (5): 1040-1047.

¹⁶ Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M: Prevalence and Clinical Features of Psoriatic Arthritis and Joint Complaints in 2009 Patients with Psoriasis: Results of a German National Survey. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23 (6): 683-691.

¹⁷ Radtke MA, Schaefer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M: Prevalence and Comorbidities in Adults with Psoriasis Compared to Atopic Eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31 (1): 151-157

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dies bereits bei Kindern^{18,19} und in stärkerem Ausmaße bei hohem klinischen Schweregrad der Psoriasis^{16,20}.</p> <p>Für die Systemtherapie der Psoriasis vulgaris incl. Psoriasis-Arthritis stehen in Deutschland nunmehr insgesamt 20 Wirkstoffe zur Verfügung, davon 14 im Erstlinienmodus und 6 in Zweitlinienbindung. Diese treffen auf eine zum Teil hervorragende, zum Teil noch unzureichende Versorgung in Deutschland^{21,22,23}.</p> <p>Trotz des hohen Aufkommens an zugelassenen Systemtherapeutika für die etwa 400.000 betroffene Patienten²⁴ besteht nach wie vor Bedarf nach neuen Therapieoptionen, wenn diese weitere Verbesserungen in</p>	

¹⁸ Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, Jacobi A: Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology* 2015; 231: 35-40.

¹⁹ Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. *Br J Dermatol* 2010; 162 (3): 633-636.

²⁰ Augustin M, Krueger K, Radtke MA, Schwipl I, Reich K: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology* 2008; 216 (4): 366-372.

²¹ Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Rustenbach SJ, Schaefer I, Radtke M: Versorgungsqualität der Psoriasis vulgaris in Deutschland - Ergebnisse der Nationalen Versorgungsstudie PsoHealth 2007 [Quality of Psoriasis Care in Germany – Results of the National Study PsoHealth 2007]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (8): 640-646.

²² Augustin M, Schaefer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M: Systemische Glukokortikosteroide bei Psoriasis – Versorgung jenseits der S3-Leitlinie [Systemic Treatment with Corticosteroids in Psoriasis - Health Care Provision far beyond the S3- Guidelines]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (10): 833-839.

²³ Radtke MA, Reich K, Blome C, Kopp I, Rustenbach SJ, Schaefer I, Augustin M: Evaluation of Quality of Care and Guideline-compliant Treatment in Psoriasis: Development of a New System of Quality Indicators. *Dermatology* 2009; 219 (1): 54-58.

²⁴ Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke MA: Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet - Regionale Psoriasisnetze in Deutschland 2014. ISBN: 978-3-00-043464-8.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit oder Praktikabilität für die Patienten erwarten lassen.</p> <p>Der monoklonale Antikörper Tildrakizumab stellt die zweite Wirksubstanz aus der Gruppe der Interleukin-23/p19 – Inhibitoren mit Zulassung in Deutschland dar. Seine Wirkprofile lassen nach den klinischen Studiendaten gegenüber den anderen p19-Inhibitoren zum Teil unterschiedliche Eigenschaften erkennen, so dass sich auch in der Routineversorgung innerhalb der Substanzklasse Variationen in den Profilen von Wirksamkeit, Wirkdynamik, patientenberichteten Endpunkten und Anwendungseigenschaften zu erwarten sind.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Augustin in Vertretung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Regionalen Psoriasisnetze in Deutschland (PsoNet) sowie als Sprecher der Nationalen Versorgungskonferenz zur Psoriasis im vorliegenden Anhörungsverfahren Stellung.</p>	

Stellungnahme zu speziellen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Zitat: „Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 des vorliegenden Anwendungsgebietes irrelevant, weil Fumarsäureester keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.“

Stellungnahme:

Der Auffassung, dass „Fumarsäureester keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ seien, ist zu widersprechen. Nach der Logik der Nutzenbewertung des GBA nach AMNOG müssen sie derzeit Berücksichtigung finden.

Begründung:

1. Fumarsäureester stellen in der Erstlinien-Versorgung der Psoriasis in Deutschland einen Standard dar. Sie sind bei dieser Indikation seit langem der am häufigsten verordnete systemische Wirkstoff²².
2. Fumarsäureester werden als häufigstes Medikament im Deutschen Psoriasis-Register PsoBest geführt²⁵, das die allgemeine „best practice“ der Systemtherapie von Psoriasis in Deutschland reflektiert.
3. Fumarsäureester werden in der aktuell gültigen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis als Erstlinientherapie empfohlen²⁶.
4. Fumarsäureester wurden in allen vorausgehenden Nutzenbewertungen bei der Indikation „mittelschwere bis schwere Psoriasis“ vom GBA als zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt (IQWiG-Aufträge A 15-20, A 15-09, A 17-08, A 17-07, A 17-42, A 17-60). Es ist nicht nachvollziehbar, warum dies angesichts der Punkte 1-3) jetzt nicht mehr der Fall sein soll. Sollte der GBA im Konsens mit unserem Schreiben (Augustin & Mrowietz)²⁷ vom 31.05.2018 zu der Auffassung gelangt sein, dass in der Nutzenbewertung von Biologika bei Psoriasis im Erstlinienmodus ein Vergleich mit weitaus geringer wirksamen herkömmlichen Therapien in der Patientengruppe A unzulässig oder gar unethisch sei, dann hätten auch die weiteren Therapien MTX und Phototherapien sowie Ciclosporin aus den ZVTs ausgeschlossen werden müssen. Dies ist aber nicht erfolgt, woraus zu schließen ist, dass eine geringere Wirksamkeit bei Psoriasis aus Sicht des GBA kein Argument gegen eine Listung als ZVT darstellt.
5. Aus den vorgenannten Argumenten wie auch aus Gründen einer Planungssicherheit für die klinischen Studien vor

Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jeweils auf Basis einer direkt vergleichenden Studie wurde gezeigt, dass eine Biologika-Therapie mit den Interleukin-Inhibitoren Guselkumab, Ixekizumab oder Secukinumab bezüglich des therapielevanten Nutzens einer Therapie mit Fumarsäureestern deutlich überlegen ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die drei genannten Biologika im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie jeweils mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet. Auf Basis dieser bewerteten Studien kann nicht mehr abgeleitet werden, dass für Patienten ohne bisherige systemische Therapie eine medikamentöse Intervention mit Fumarsäureestern als gleichermaßen zweckmäßig mit einer Behandlung mit Biologika eingestuft werden kann. Aus diesen Studienergebnissen sowie der zwischenzeitlich etablierten Versorgungspraxis und den Stellungnahmen der klinischen Fachgesellschaften zeigt sich, dass die konventionellen und die biologischen Therapien unterschiedliche Patientenkollektive adressieren. In Anlehnung an die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis wird daher differenziert zwischen Patienten, bei denen die systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird und Patienten, bei denen konventionelle First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, weshalb die systemische First-Line-Therapie nicht mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird. Derzeit sind als nicht konventionelle Wirkstoffe in dieser Therapielinie ausschließlich Biologika zugelassen. Da für die Behandlung mit dem Interleukin-23-Antagonisten Tildrakizumab in der systemischen First-Line-Therapie nur jene Patienten infrage kommen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie keine konventionelle Therapie, sondern die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, sind nur diese Patienten von der Zielpopulation (entsprechend der Patientenpopulation a) umfasst.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

²⁶ Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, Härle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Kiedrowski Rv, Weberschock T: S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update - Kurzfassung Teil 1 - Systemische Therapie [S3 Guideline for the Treatment of Psoriasis Vulgaris, Update - Short Version Part 1 - Systemic Treatment]. J Dtsch Dermatol Ges 2018; 16 (5): 645-670 <O398>

²⁷ Augustin M, Mrowietz U. Schreiben an den Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses Prof. Hecken, im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen, Hamburg/Kiel 31.05.2018

	<p>5. ausgeschlossen werden müssen. Dies ist aber nicht erfolgt, woraus zu schließen ist, dass eine geringere Wirksamkeit bei Psoriasis aus Sicht des GBA kein Argument gegen eine Listung als ZVT darstellt.</p> <p>Aus den vorgenannten Argumenten wie auch aus Gründen einer Planungssicherheit für die klinischen Studien vor Marktzugang neuer Wirkstoffe müssen Fumarsäureester daher vorläufig weiter Berücksichtigung als ZVT finden, sofern nicht alle vergleichbar schwach wirksamen Therapien ebenfalls ausgeschlossen werden.</p>	<p>Im Umkehrschluss entsprechen Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) angezeigt ist, nicht der Zielpopulation eines Biologikums. Demzufolge stellen diese Patienten keine geeignete Vergleichsgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab dar.</p> <p>Die im Rahmen der Nutzenbewertung für Tildrakizumab vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten für Patientenpopulation a) und b) beziehen sich jeweils auf einen Vergleich gegenüber einem Wirkstoff, der weder vor der aktuellen Anpassung noch nach der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von dieser umfasst ist. Der pharmazeutische Unternehmer wurde im August 2018 darüber informiert, dass Fumarsäureester für Patientenpopulation a) nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird. Etanercept war zu keinem Zeitpunkt Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientenpopulation b).</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>
--	---	--

7	<p>Zitat: „Für seine Optionen seiner Vergleichstherapie hat der pU keine RCT identifiziert, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Etanercept eignet. Somit legt der pU keinen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs vor.“</p> <p>Stellungnahme: Das Fehlen eines indirekten Vergleiches als Ersatz für nicht vorliegende direkt Vergleichsstudien ist bedauerlich. Die Bedeutung indirekter Vergleiche für einen derartigen Zweck ist nochmals zu betonen. In dem vorgenannten Schreiben an den GBA²⁷ haben die Autoren unter Verweis auf die ethischen Probleme bei Heranziehung verzerrender, praxisferner Vergleiche zwischen Biologika und konventionellen systemischen Therapeutika in der Erstlinientherapie darauf hingewiesen, dass mehr Daten aus bereits publizierten Drittstudien genutzt werden sollten. Derartige methodisch einwandfreie indirekte Vergleiche und Netzwerkmetaanalysen sind hinreichend valide Verfahren, mit denen die Lücken in der Datenlage auf ethisch bestmögliche Weise geschlossen werden können^{28,29,30,31,32}. Im Lichte einer weiter zunehmenden Anzahl neuer Medikamente bei Psoriasis können nur so sowie durch hochwertige Patientenregister realistische, weitreichende vergleichende Nutzendaten gewonnen werden. An dieser Stelle sei der Stellenwert dieser Vergleiche daher nochmals betont.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer konnte für Patientenpopulation a) keine direktvergleichende Studie von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen.</p> <p>Für Tildrakizumab identifizierte der pharmazeutische Unternehmer eine RCT zum Vergleich von Tildrakizumab versus Etanercept und damit Etanercept als möglichen Brückenkomparator. Er konnte jedoch keine geeignete Studie vorlegen, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Etanercept eignet. Somit reichte der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ein.</p>
---	---	---

²⁸ Kiefer C, Sturtz S, Bender R: Indirect comparisons and network meta-analyses: estimation of effects in the absence of head-to-head trials—part 22 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 803–8.

²⁹ Salanti G: Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: Many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Syn Methods* 2012; 3: 80–97.

³⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD: The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 683–91.

³¹ Dias S, Sutton AJ, Ades AE, Welton NJ: Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Making* 2013; 33: 607–17.

4	<p>Zitat: „Die vom pU vorgelegte RCT ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 des vorliegenden Anwendungsgebietes irrelevant, weil Etanercept keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.“</p> <p>Stellungnahme: Mit der Herausnahme von Etanercept ist die Nutzenbewertung des GBA bzw. des IQWiG inkonsistent und widersprüchlich. Es ist daher die Berücksichtigung von Etanercept als Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu empfehlen.</p> <p>Begründung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wenngleich Etanercept zu der ersten Generation von Biologika bei Psoriasis und zu den wirksamkeitsschwächsten Präparaten gehört, wird es nach wie vor zu einem relevanten Anteil bei Psoriasis eingesetzt. 2. Etanercept wird auch aktuell im Deutschen Psoriasis-Register PsoBest weiterhin in der Langzeittherapie beobachtet³³. 3. Etanercept wird in der aktuell gültigen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis als Zweitlinientherapie weiter empfohlen³⁴. Es weist dort eine höhere Einschätzung von Evidenz, Wirksamkeit und Sicherheit auf als beispielsweise Ciclosporin, welches in der Primärlinie als ZVT benannt ist. 4. Da die fehlende gute Wirksamkeit bestimmter Therapien in der Patientengruppe A für den GBA kein Hindernis zur Berücksichtigung als ZVT darstellt, sollte dies für Patientengruppe B gleichermaßen gelten. 	<p>Gemäß der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis werden für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Biologika Adalimumab, Infliximab, Secukinumab und Ustekinumab empfohlen. Ebenfalls erwähnt werden die Wirkstoffe Etanercept und Apremilast. Allerdings wird sowohl für Etanercept als auch für Apremilast eine schwächere Empfehlung ausgesprochen. Es zeigt sich für Etanercept anhand der vorliegenden Evidenz eine geringere Wirksamkeit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen.</p>
---	--	---

³² Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, et al.: Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. Value Health 2011; 14: 429–37.

³³ Deutsches Psoriasisregister PsoBest. Aktuelle Einschlußdaten. www.psobest.de; letzter Zugriff: 04.03.2019

³⁴ Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, Härle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Kiedrowski Rv, Weberschock T: S3-Leitlinie zur Therapie

4	<p>Zitat: „Der pU liefert keine aussagekräftigen Daten, zum Beispiel in Form einer systematischen Aufbereitung der Evidenzlage, die zumindest auf eine Gleichwertigkeit von Etanercept gegenüber den anderen Biologika hindeutet.“</p> <p>Stellungnahme: Hier wird nicht ausgeführt, was mit Gleichwertigkeit gemeint ist. Mit Blick auf die Arzneimittelsicherheit ist Etanercept anderen Biologika bei der Indikation Psoriasis ohne Zweifel gleichwertig. Sollte mit „Gleichwertigkeit“ die klinische Wirksamkeit gemeint sein, so liegt es bisher nicht in der Logik der AMNOG-Bewertung, dass zweckmäßige Vergleichstherapien eine Gleichwertigkeit in klinischen Outcomes aufweisen müssen, vgl. Patientengruppe A im vorausgehenden Kommentar zu Fumarsäureestern.</p>	
21	<p>Zitat: „Aus dem entsprechenden Nutzendossier zu Secukinumab geht hervor, dass die Herleitung der Zielpopulation für Fragestellung 1 auf einer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes zur Prävalenz der Psoriasis sowie auf Angaben aus der Literatur zu den angesetzten Patientenanteilen beruhte [26]. Die im Beschluss zu Secukinumab bezifferte Zielpopulation für Fragestellung 2 geht aus dem Nutzendossier zu Apremilast aus dem Jahr 2015 hervor [27]. Darin wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV Zielpopulation auf Basis einer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH ermittelt.“</p> <p>Stellungnahme: Wir haben in vorausgehenden Verfahren bereits darauf hingewiesen, dass die angesetzten Patientenanteile nicht den plausiblen Größen aus den Daten der Versorgungsforschung entsprechen.</p>	

22	<p>Zitat: „Der pU setzt davon ausgehend eine Spanne von 19 800 bis 137 300 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und eine Spanne von 32 400 bis 97 100 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2 an.“</p> <p>Stellungnahme: Vgl Kommentar zu S. 21. Diese Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar.</p>	
----	--	--

<p>23</p>	<p>Zitat: „Für Methotrexat gibt der pU neben der Darreichungsform Tabletten auch die Kosten für Fertigspritzen an. Da Tabletten die wirtschaftlichere Alternative darstellen, werden die Angaben zu Methotrexat-Fertigspritzen in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“</p> <p>Stellungnahme: Wir haben bereits in vorausgehenden Verfahren darauf hingewiesen, dass die s.c. Applikation mit Fertigspritzen gegenüber der oralen Anwendung relevante Vorteile bei Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweist. Aufgrund dieser Daten werden beispielsweise im Deutschen Psoriasis Register PsoBest über 80% der Patienten inzwischen s.c. behandelt – dies im Einklang mit der aktuellen S3-Leitlinie³⁴, in der es wörtlich heißt: „<i>MTX wird zur Behandlung der Psoriasis vulgaris 1 x pro Woche vorzugsweise parenteral verabreicht</i>“. Vor diesem Hintergrund ist die ausschließliche Berücksichtigung der Tabletten sachlich falsch.</p> <p>Zitat aus dem Gutachten Ixekizumab (A17-07): Die ausschließliche Berücksichtigung von Tabletten mit dem Argument der Wirtschaftlichkeit ist a) versorgerisch falsch, da Fertigspritzen und Pens aus medizinischen Gründen eingesetzt werden, b) gesundheitsökonomisch nicht sachgerecht, da Tabletten in den (relativ häufigen) Fällen von schlechterer Verträglichkeit eher weniger wirtschaftlich als parenterale Applikationen sind. Dies gilt auch für deren Effektivität durch beispielsweise resorptionsbedingte sehr unterschiedliche Bioverfügbarkeit. Es sollten somit die Mischkosten aus oralen und parenteralen MTX-Anwendungen wie in der Versorgung beobachtet angesetzt werden.</p>	<p>Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>
-----------	---	---

24	<p>Zitat: „Der Verbrauch von Ciclosporin und Infliximab wird in Abhängigkeit des Körpergewichts ermittelt [30,34]. Der pU rechnet gemäß aktuellem Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg [36].“</p> <p>Stellungnahme: Wir haben bereits in vorausgehenden Verfahren darauf hingewiesen, dass die Zugrundelegung eines Körpergewichtes von 77 kg eine relevante Verzerrung darstellt. Diese wirkt sich auch auf die Kosten der Vergleichstherapien aus, da beispielsweise Infliximab gewichtsabhängig dosiert wird und die eingesetzten Mengen unterschiedliche Kosten generieren. Zitat hierzu aus dem Gutachten Guselkumab (A17-60):</p> <p>„Wie in vorausgehenden Dossiers wird auch hier fälschlicherweise von einem Durchschnittsgewicht der Menschen mit Psoriasis von ca. 75 kg ausgegangen, was nicht zutreffend ist und zu einer markanten Unterschätzung der Kosten bei gewichtsadaptiert dosierten Medikamenten führt. Das durchschnittliche Gewicht von Patienten mit Psoriasis lag in allen Versorgungsstudien und im deutschen Psoriasisregister PsoBest in der Kohorte der mittelschwer bis schwer Erkrankten zwischen 84,0 und 86,5 kg^{35,36,37}, nur dieses Gewichtsniveau sollte hier verwendet werden. Wegen der höchsten Aktualität und einem anhaltenden zeitlichen Trend zu höherem Durchschnittsgewicht schlagen wir die jüngsten Daten aus dem Register PsoBest mit 86,5 kg vor.“</p>	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>
----	--	---

³⁵ Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke MA: Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology* 2015; 231 (3): 231-238.

³⁶ Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, Kiedrowski Rv, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K: German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (1): 48-57.

³⁷ Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, Augustin M: Drug Safety of Systemic Treatments for Psoriasis: Results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res* 2015; 307 (10): 875-883.

Literaturverzeichnis

Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M: Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (2): 147-151.

¹ Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.

¹ Augustin M, Reich K, Blome C, Schaefer I, Laass A, Radtke MA: Nail Psoriasis in Germany: Epidemiology and Burden of Disease. *Br J Dermatol* 2010; 163 (3): 580-585.

¹ Reich K, Krueger K, Moessner R, Augustin M: Epidemiology and Clinical Pattern of Psoriatic Arthritis in Germany: a Prospective Interdisciplinary Epidemiological Study of 1511 Patients with Plaque-Type Psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160 (5): 1040-1047.

¹ Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M: Prevalence and Clinical Features of Psoriatic Arthritis and Joint Complaints in 2009 Patients with Psoriasis: Results of a German National Survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (6): 683-691.

¹ Radtke MA, Schaefer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M: Prevalence and Comorbidities in Adults with Psoriasis Compared to Atopic Eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (1): 151-157

¹ Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, Jacobi A: Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology* 2015; 231: 35-40.

¹ Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. *Br J Dermatol* 2010; 162 (3): 633-636.

¹ Augustin M, Krueger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology* 2008; 216 (4): 366-372.

¹ Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Rustenbach SJ, Schaefer I, Radtke M: Versorgungsqualität der Psoriasis vulgaris in Deutschland - Ergebnisse der Nationalen Versorgungsstudie PsoHealth 2007 [Quality of Psoriasis Care in Germany – Results of the National Study PsoHealth 2007]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (8): 640-646.

¹ Augustin M, Schaefer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M: Systemische Glukokortikosteroide bei Psoriasis – Versorgung jenseits der S3-Leitlinie [Systemic Treatment with Corticosteroids in Psoriasis - Health Care Provision far beyond the S3- Guidelines]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (10): 833-839.

¹ Radtke MA, Reich K, Blome C, Kopp I, Rustenbach SJ, Schaefer I, Augustin M: Evaluation of Quality of Care and Guideline-compliant Treatment in Psoriasis: Development of a New System of Quality Indicators. *Dermatology* 2009; 219 (1): 54-58.

¹ Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke MA: Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet - Regionale Psoriasisnetze in Deutschland 2014. ISBN: 978-3-00-043464-8.

¹ Aktuelle Einschlußdaten im Deutschen Psoriasisregister PsoBest. www.psobest.de; letzter Zugriff: 04.03.2019

¹ Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, Härle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Kiedrowski Rv, Weberschock T: S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update - Kurzfassung Teil 1 - Systemische Therapie [S3 Guideline for the Treatment of Psoriasis Vulgaris, Update - Short Version Part 1 - Systemic Treatment]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16 (5): 645-670 <O398>

¹ Augustin M, Mrowietz U. Schreiben an den Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses Prof. Hecken, im Auftrag der Deutschen Dermatologischen

Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen, Hamburg/Kiel
31.05.2018

¹ Kiefer C, Sturtz S, Bender R: Indirect comparisons and network meta-analyses: estimation of effects in the absence of head-to-head trials—part 22 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 803–8.

¹ Salanti G: Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: Many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Syn Methods* 2012; 3: 80–97.

¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD: The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 683–91.

¹ Dias S, Sutton AJ, Ades AE, Welton NJ: Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Making* 2013; 33: 607–17.

¹ Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, et al.: Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. *Value Health* 2011; 14: 429–37.

¹ Deutsches Psoriasisregister PsoBest. Aktuelle Einschlußdaten. www.psobest.de; letzter Zugriff: 04.03.2019

¹ Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, Härle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Kiedrowski Rv, Weberschock T: S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update - Kurzfassung Teil 1 - Systemische Therapie [S3 Guideline for the Treatment of Psoriasis Vulgaris, Update - Short Version Part 1 - Systemic Treatment]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16 (5): 645-670 <O398>

¹ Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke MA: Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology* 2015; 231 (3): 231-238.

¹ Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, Kiedrowski Rv, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K: German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (1): 48-57.

¹ Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, Augustin M: Drug Safety of Systemic Treatments for Psoriasis: Results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res* 2015; 307 (10): 875-883.

5.12 Stellungnahme: Dr. Ralph von Kiedrowski für BVDD

Datum	07. März 2019
Stellungnahme zu	Tildrakizumab; IQWiG Bericht A18-78
Stellungnahme von	Dr. Ralph von Kiedrowski/Dr. Klaus Strömer für Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V. Robert-Koch-Platz 7 10115 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der Zulassung von Tildrakizumab steht ein weiteres sehr wirksames Medikament zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Schuppenflechte zur Verfügung. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie in der aktuellen Fassung 10/2017 besteht für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis der Haut grundsätzlich die Indikation für eine systemische Therapie. Zahlenmäßig reden wir hier von ca. 400.000 der insgesamt 2.000.000 in Deutschland an Psoriasis erkrankten Personen.</p> <p>Der Wirkstoff ist der zweite Antikörper gegen die p19-Untereinheit des IL23 und steht zur systemischen Therapie von mittelschwerer bis schwere Psoriasis vulgaris als First-Line-Option zur Verfügung.</p> <p>Aus versorgerischer Perspektive ist die weiter steigende Zahl an verfügbaren therapeutischen Alternativen (derzeit 20 Wirkstoffe, davon 14 im Firstline-Status) unbedingt zu begrüßen, weil anders auf Grund der hohen Variabilität der individuellen Erkrankungsbilder und der zahlreichen Komorbidität mit resultierender Ko-Medikation eine Patienten-individuelle Therapieentscheidung und das Langzeitmanagement dieser chronischen Autoinflammation nicht möglich wäre.</p> <p>Die in zahlreichen RCT's nachgewiesene hohe Überlegenheit von Biologika allgemein gegenüber konventionellen Systemtherapeutika darf als Gruppeneffekt angesehen werden. In den Stellungnahmen zu Secukinumab im September 2015, Ixekizumab im Juni 2017, Brodalumab im Dezember 2017 und</p>	<p><u>Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Jeweils auf Basis einer direkt vergleichenden Studie wurde gezeigt, dass eine Biologika-Therapie mit den Interleukin-Inhibitoren Guselkumab, Ixekizumab oder Secukinumab bezüglich des therapielevanten Nutzens einer Therapie mit Fumarsäureestern deutlich überlegen ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Guselkumab im März 2018 hat der BVDD immer wieder unmissverständlich darauf hingewiesen, dass diese Ergebnisse für jeden Fachkundigen unzweifelhaft zu erwarten und vorher zu sagen sind. Sie decken sich mit unseren Erfahrungen bei der täglichen Behandlung unserer Patienten (interne Evidenz). Aus ökonomischen Gründen, aber vor allem unter ethischen Gesichtspunkten sollte endlich auf Vergleichsstudien zu Fumarsäureestern und/oder Methotrexat und/oder Phototherapie verzichtet werden. Solange aber die bisherige Firstline-/Secondline-Systematik und damit immer noch MTX und Phototherapie als ZVT zugelassen werden, ist es nicht zu akzeptieren, dass vom IQWiG jetzt nur FSE nicht als ZVT akzeptiert wird, zumal multiple Versorgungsdaten diesbezüglich zur Verfügung stehen.</p>	<p>SGB V wurden die drei genannten Biologika im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie jeweils mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet. Auf Basis dieser bewerteten Studien kann nicht mehr abgeleitet werden, dass für Patienten ohne bisherige systemische Therapie eine medikamentöse Intervention mit Fumarsäureestern als gleichermaßen zweckmäßig mit einer Behandlung mit Biologika eingestuft werden kann. Aus diesen Studienergebnissen sowie der zwischenzeitlich etablierten Versorgungspraxis und den Stellungnahmen der klinischen Fachgesellschaften zeigt sich, dass die konventionellen und die biologischen Therapien unterschiedliche Patientenkollektive adressieren. In Anlehnung an die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis wird daher differenziert zwischen Patienten, bei denen die systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird und Patienten, bei denen konventionelle First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, weshalb die systemische First-Line-Therapie nicht mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird. Derzeit sind als nicht konventionelle Wirkstoffe in dieser Therapielinie ausschließlich Biologika zugelassen. Da für die Behandlung mit dem Interleukin-23-Antagonisten Tildrakizumab in der systemischen First-Line-Therapie nur jene Patienten infrage kommen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie keine konventionelle Therapie, sondern die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, sind nur diese Patienten von der Zielpopulation (entsprechend der Patientenpopulation a) umfasst.</p> <p>Im Umkehrschluss entsprechen Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) angezeigt ist, nicht der Zielpopulation eines Biologikums.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Demzufolge stellen diese Patienten keine geeignete Vergleichsgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab dar.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4	<p>Zitat: „Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 des vorliegenden Anwendungsgebietes irrelevant, weil Fumarsäureester keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.“</p> <p>Stellungnahme: Hier verweisen wir nochmals auf die gemachten grundsätzlichen Anmerkungen. Es ist aus unserer Sicht nicht korrekt (und für eine langfristige Planung von RCT's nahezu unmöglich) nur eine der konventionellen Therapieoptionen jetzt nicht anzuerkennen. Hier sollte insgesamt das Heranziehen indirekter Vergleiche ausreichend sein und insgesamt die Frage diskutiert werden, ob in der heutigen Zeit und den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen die Unterteilung der Begutachtung in 2 Subgruppen (noch) sinnvoll ist.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7	<p>Zitat: „Für seine Optionen seiner Vergleichstherapie hat der pU keine RCT identifiziert, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Etanercept eignet. Somit legt der pU keinen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs vor.“</p> <p>Stellungnahme: Siehe Punkt 4. Es ist nochmals zu betonen, dass indirekte Vergleiche eine wichtige Beurteilungsgrundlage sein müssen, vor allem um verzerrende und ethisch zweifelhafte, praxisferne Studien mit direkten Vergleichen ungleicher Therapieverfahren zu verhindern. Hier wird auch auf das valide Verfahren von Metaanalysen zur Ergebnisfindung hingewiesen.</p>	
23	<p>Zitat: „Für Methotrexat gibt der pU neben der Darreichungsform Tabletten auch die Kosten für Fertigspritzen an. Da Tabletten die wirtschaftlichere Alternative darstellen, werden die Angaben zu Methotrexat-Fertigspritzen in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“</p> <p>Stellungnahme: Wie in früheren Stellungnahmen und Anhörungen bereits ausführlich dargestellt, stellt das IQWiG abermals rein wirtschaftliche Argumente dar, die nicht dem medizinischen und versorgerischen Standard bzw. Status Quo entsprechen.</p>	<p>Für Methotrexat liegt sowohl für die orale als auch für die parenterale Darreichungsform eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 vor. Von den zur Verfügung stehenden Darreichungsformen wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wirksamkeit, aber vor allem Verträglichkeit und Sicherheit für den Patienten sollte einen therapeutischen Impact haben, und nicht reine Ökonomie. Das Wirtschaftlichkeitsgebot in §12 SGB V greift nur bei „vergleichbaren Optionen“ im Hinblick auf Nutzen und Sicherheit aus Patientensicht.	
24	<p>Zitat: „Der Verbrauch von Ciclosporin und Infliximab wird in Abhängigkeit des Körpergewichts ermittelt [30,34]. Der pU rechnet gemäß aktuellem Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg [36].“</p> <p>Stellungnahme: Falsche Annahmen, wie z.B. das Durchschnittsgewicht von Psoriasis-Patienten, werden nicht richtig, wenn sie vom IQWiG immer und immer wieder wiederholt werden. Die Gegenrede ist ermüdend, wo doch selbst in den RCT's (oder im Deutschen Psoriasis-Register oder in früheren Stellungnahmen) derartige Angaben zu erhalten sind.</p>	Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.
	Fazit: auch bei Tildrakizumab ist unzweifelhaft von einem Zusatznutzen in Bezug auf Konventionelle Systemtherapien, aber auch bereits etablierter biologischer Therapien an Hand der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in den publizierten RCT's auszugehen.	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tildrakizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. März 2019
von 11:26 Uhr bis 12:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Barbus
Frau Dr. Drechsler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Herr Dr. Diemert
Frau Dorn
Herr Dr. Ocker
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Ebner
Frau Dr. Hagen

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **LEO Pharma GmbH:**

Herr Dr. Macheleidt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Fink
Herr Russ, Ph. D.

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr

Angemeldeter Teilnehmer des **Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD):**

Herr Dr. Strömer

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anders
Herr Anton

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Kumpf

Beginn der Anhörung: 11:26 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel G-BA. Zunächst einmal Entschuldigung für die kleine Verspätung, aber es hat sich ein bisschen länger hingezogen. Ich begrüße Sie zur mündlichen Anhörung gemäß § 35a, Tildrakizumab zur Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Februar 2019, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Stellung genommen hat, also Almirall Hermal, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Dermatologie, dann als Kliniker Herr Professor Dr. Nast, Klinik für Dermatologie an der Charité, ferner als pharmazeutische Unternehmer Lilly, Bristol-Myers Squibb, Medac, Janssen-Cilag, LEO Pharma und AbbVie Deutschland sowie als Verbände der Berufsverband der Deutschen Dermatologen, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir wie üblich Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Zugleich bitte ich Sie, wenn Sie nachher das Wort ergreifen, das Mikrofon zu benutzen und Ihren Namen sowie entsendendes Unternehmen oder Institution zu nennen.

Für Almirall müssten Herr Dr. Ocker, Frau Dr. Sickold, Frau Dorn und Herr Dr. Diemert anwesend sein – jawohl. Für die Fachverbände müssten da sein Herr Professor Augustin von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft – jawohl – und Herr Dr. Strömer vom Berufsverband der Deutschen Dermatologen – ja. Ferner müssten Herr Barbus und Frau Dr. Drechsler von AbbVie da sein – ja –, Herr Ebner und Frau Dr. Hagen von BMS – ja –, Herr Anders und Herr Anton vom BPI – ja –, dann Frau Erdmann von Janssen – ja –, Herr Dr. Macheleidt von LEO – ja –, Frau Fink und Herr Dr. Russ von Lilly – ja – sowie Herr Rasch und Herr Kumpf vom vfa. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein, es sind alle erfasst.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG und zum Wirkstoff hier insgesamt darzustellen, und dann würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Frau Sickold, Sie haben das Mikrofon schon einmal angeschaltet. Bitte schön.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung und die Gelegenheit, hier über Tildrakizumab sprechen zu können. Bevor ich in die Thematik einführe, nenne ich kurz die Funktionen hier im Team. Herr Dr. Ocker ist Medical Director und Herr Dr. Diemert ist Medical Advisor; beide sind also zuständig für die medizinischen Aspekte. Frau Dorn ist Market-Access-Managerin und zuständig für die Dossiererstellung. Mein Name ist Silvia Sickold; ich bin verantwortlich für den Bereich Market Access.

Wir hatten für die Einführung hier vorgesehen, dass wir vielleicht kurz in die medizinischen und klinischen Daten zu dem Produkt einführen, bevor wir zu den Verfahrensdetails übergehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gern.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Wenn das für Sie in Ordnung ist, Herr Professor Hecken, würde ich Sie bitten, Herrn Ocker das Wort zu erteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Ocker (Almirall): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte kurz die Position von Almirall zum Stellenwert von Tildrakizumab für die Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris darstellen. Bei dem heute zu besprechenden Wirkstoff Tildrakizumab handelt es sich um einen IL-23-Antagonisten mit der Indikation mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis. In dieser Indikation wurden bzw. werden derzeit zahlreiche Bewertungen durch den G-BA durchgeführt. Daher werden wir auf die Erkrankung als solche nicht weiter eingehen müssen.

Die IL-23-Antagonisten sind nach TNF-alpha, dem IL 12-23 und dem IL 13 die modernste Wirkstoffgruppe, die sich durch eine hohe Spezifität in der Bindung an die IL-23/Prozent-19-Untereinheit auszeichnet und damit das Entzündungsgeschehen selektiv hemmt. Der Wirkstoff Tildrakizumab ist nach Guselkumab der zweite IL-23-Antikörper, der in Deutschland, Europa und den USA für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris zugelassen und im Markt verfügbar ist. Er ist derzeit der einzige IL-23-Antikörper, der nur einmal im Quartal gegeben werden muss.

Die hohe Wirksamkeit und sehr gute Sicherheit und Verträglichkeit ist in klinischen Studien der Phase III gezeigt worden, Studien, die neben dem Behandlungserfolg nach zum Beispiel 24 Wochen auch den chronischen Aspekt der Krankheit reflektieren, sodass heute parallel zu der erfolgreichen Markteinführung schon Dreijahres-Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen. Das sehr gute Langzeitsicherheitsprofil, erhoben an über 300 Patienten in der zugelassenen Standarddosierung 100 mg, wurde im Oktober 2018 auf dem Europäischen Dermatologenkongress EADV in Paris vorgestellt.

Die über die Langzeit gezeigte gute Sicherheit, verbunden mit einem stabilen klinischen Ansprechen – PASI-70- bzw. PASI-90-Werte zu Woche 24 bleiben bei den Respondern dann über drei Jahre konstant bei um 90 bzw. 70 Prozent – und der für den Arzt bzw. den Patienten vorteilhaften Anwendungsfrequenz – einmal im Quartal – machen Tildrakizumab zu einem wichtigen Wirkstoff im Therapiespektrum gegen die mittelschwere bis schwere Psoriasis. Aus Sicht von Almirall ist aus den vorliegenden Studiendaten berechtigt abzuleiten, dass für Tildrakizumab eine deutlich höhere Wirksamkeit als für die konventionellen Therapien, zum Beispiel mit Fumaraten, erwartet werden kann. In diesem Zusammenhang wurde in vorangegangenen Verfahren hier im Hause von unabhängigen klinischen Experten der Begriff eines Klasseneffektes gewählt. Zudem konnte in der RESURFACE-2-Studie, einer Phase-III-Studie, bestätigt werden, dass Patienten, die unzureichend auf einen TNF-alpha-Antagonisten – Etanercept – angesprochen hatten, nach der anschließenden Gabe von Tildrakizumab eine signifikante PASI-Verbesserung zeigten.

Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass Tildrakizumab ein moderner, sicherer, wirksamer und gut anwendbarer IL-23-Antagonist ist, der die wünschenswerte Therapievielfalt zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis entscheidend erweitert.

Ich danke Ihnen und bitte Sie, Herr Professor Hecken, das Wort wieder meiner Kollegin Frau Dr. Sickold zu geben, die zu weiteren Details des Verfahrens Stellung nehmen wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sickold, bitte.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Ich glaube, es ist offensichtlich, dass in diesem Verfahren die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien und die sich daraus ergebende Evidenz der relevante Punkt sind. Es gibt dabei inhaltliche und formale Punkte, die wir hier gern vortragen würden.

Zu den formalen Punkten: Wir hatten mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zwei Beratungsgespräche, eines in 2017, das wir speziell für die Dossiererstellung beantragt hatten, und eines in 2018 im Hinblick auf eine Studienplanung, die wir dann speziell für die frühe Nutzenbewertung angelegt hatten.

Das erste Beratungsgespräch im September 2017 kam zu dem Ergebnis, dass die Fumarsäureester nach wie vor Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie seien. Ausgehend von dieser Beratung hat Almirall dann das Dossier entsprechend aufgesetzt. Um noch weitere Head-to-Head-Daten zu produzieren, überlegten wir, eine weitere Studie zu planen. Diese haben wir gegen Fumarsäureester durchgeplant und wollten sie dann mit dem G-BA beraten. Das erfolgte im August 2018. In dieser Beratung wurde uns dann mitgeteilt, dass für eine prospektive Studie Fumarsäureester nicht mehr zweckmäßige Vergleichstherapie seien, weil sich in den vergangenen Verfahren damals gezeigt hätte, dass die Biologika, in diesem Fall namentlich Secukinumab, Ixekizumab und Guselkumab, den Fumarsäureestern überlegen seien und im Umkehrschluss Fumarsäureester deswegen nicht mehr zVT sein könnten. Dies ist für uns allerdings nicht nachvollziehbar; denn nach wie vor sind Fumarsäureester Mittel der Wahl, insbesondere wenn es um den Einstieg in die Systemtherapie geht. Somit sind Fumarsäureester prägend für den Versorgungsalltag.

Bei den anderen konventionellen Therapien, die noch in der zVT gelistet sind, sehen wir die Wirkstoffe Methotrexat und Ciclosporin nicht als Therapiealternativen, die uneingeschränkt nebeneinander stehen können. Hier muss klargestellt werden, dass sich die Einschränkungen laut Zulassung auf die schweren Formen der Psoriasis beziehen. Die Phototherapie wird auch immer insofern kontrovers diskutiert, ob sie überhaupt ein relevanter Komparator für Systemtherapien sein kann.

Kommen wir noch einmal auf die Zulassungstexte zurück: Wenn wir sie uns also anschauen, dann finden wir für die Firstline-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis die Zulassung nur bei den Fumarsäureestern in Fumaderm und Skilarence. Schließt der G-BA jetzt Fumarsäureester in der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus, dann bleiben eigentlich nur noch die Biologika mit einer uneingeschränkten Zulassung für mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis. Das heißt, nur noch Secukinumab und neuerdings auch Adalimumab und Ixekizumab hätten die entsprechende Zulassung. Von daher sehen wir die zVT, so wie sie in 2017 beraten wurde, für das hier diskutierte Dossier noch als valide an, mit der Konsequenz, dass der indirekte, nicht adjustierte Vergleich aufgrund der großen Effektunterschiede zwischen Fumarsäureestern und Tildrakizumab eben einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen liefert.

Im Teilanwendungsgebiet B sind unserer Meinung nach alle in der Indikation zugelassenen, in der Anwendung bewährten und in den Leitlinien empfohlenen Biologika aufzuführen. Es gibt aus unserer Sicht somit keinen Grund, Etanercept auszuschließen. Der G-BA nennt als Grund für den Ausschluss von Etanercept aus diesem Korb von Komparatoren die geringere Wirksamkeit. Allerdings sind die Studien, die dazu vorliegen, mit zwölf bis 16 Wochen meistens nur von kurzer Dauer. Die Metaanalysen liefern teils widersprüchliche oder zumindest keine eindeutigen Ergebnisse, die Etanercept als deutlich unterlegen

kennzeichnen, und eine Betrachtung der Safety-Aspekte wird seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses nie durchgeführt.

Die Begründung, dass die geringere Wirksamkeit ausschlaggebend dafür sei, dass Etanercept ausgeschlossen werden müsse, kann hier nicht tragen, weil alle Wirkstoffe letztlich unterschiedlich wirksam sind. Das wurde nicht zuletzt in den verschiedenen Verfahren bei den IL-17- und IL-23-Antagonisten festgestellt, die teilweise einen Zusatznutzen oder einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber den anderen Komparatoren aufzeigen. In der Versorgung ist Etanercept auch nach wie vor vorhanden; es wird deutlich häufiger eingesetzt als beispielsweise das in der zVT enthaltene Infliximab. Von daher glauben wir, dass im Teilanwendungsgebiet B das Etanercept nach wie vor zu berücksichtigen ist, demzufolge auch die von uns vorgelegten Daten entsprechend zu bewerten sind und der Zusatznutzen für Tildrakizumab auch in der Secondline-Population anzuerkennen ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann beginne ich einmal zum Punkt zVT mit einer Frage an Herrn Augustin. – Herr Augustin, Sie haben es auch in der jetzigen Stellungnahme wieder ausgeführt und es in der Vergangenheit auch mehrfach diskutiert. Sie haben kritisiert, dass Fumarsäure als Teil der zVT für Population A eigentlich ethisch nicht mehr vertretbar sei, weil eben der Vergleich eines Biologikums mit Fumarsäure gar nicht möglich sei. Entsprechend vergleichende Studien haben Sie deshalb als unethisch bezeichnet. Vor diesem Hintergrund stelle ich an dieser Stelle noch einmal die Frage, die sich dann auch an die anderen Kliniker richtet: Ist es aus Ihrer Sicht noch vertretbar, eine Studie im direkten Vergleich zwischen Fumarsäure und einem Biologikum durchzuführen?

Dann die zweite Frage: Gibt es klare Kriterien, für welche Patienten als erstmalige Therapie systemische Biologika oder Phototherapie oder MTX oder Fumarsäure gegebenenfalls infrage kommen? Wie ist der Stellenwert der in der zVT zu Patientenpopulation A benannten Optionen wie MTX, Ciclosporin und Phototherapie? Diese Fragen spreche ich an, damit wir da einfach einmal ein bisschen Systematik hineinbekommen.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): In der Tat haben wir schon bei den vorausgehenden Verfahren mit Sorge gesehen, dass diese hochmodernen, hochwirksamen Biologika in Patientengruppe A mit Wirkstoffen verglichen werden, die zwar nach wie vor einen gewissen Stellenwert in der Versorgung haben, aber doch nicht unmittelbar vergleichbar sind – und das gilt insofern, als auch in Patientengruppe A unter den Schweregraden der Psoriasis sowohl solche mit einer mittelschweren Ausprägung sind, wie man sie noch mit Methotrexat, Fumarsäureester etc. behandeln würde, aber eben auch schwere Ausprägungen, in denen diese konventionellen Präparate in der Wirksamkeit weitaus schwächer sind und auch eine viel schlechtere Nutzenerwartung haben. Im direkten Vergleich ist immer vorzusehen, dass die modernen Wirkstoffe wie die IL-23-Blocker oder auch IL-17-Blocker so hoch überlegen sind, dass sich die Studien erübrigen würden.

Allerdings haben wir diese Kritik und diese Sorge nicht nur bezogen auf Fumarsäureester, sondern auch auf die anderen konventionellen Präparate in Gruppe A, das heißt auch bezogen auf Metho-trexat, wobei noch die Schwierigkeit besteht, dass bei diesem nach dem Zulassungstext sogar nur eine Zulassung für eine schwere oder schwerste Psoriasis besteht, es aber eigentlich nur bei der mittelschweren Form einigermaßen wirksam ist.

Wir haben auch gesagt, dass a) Ciclosporin nicht infrage kommt, weil es für die Langzeittherapie nicht geeignet und auch nicht genügend wirkstark ist, und dass b) die Phototherapie aus einer Reihe von Gründen ebenfalls im Vergleich zur Biologikatherapie nicht zweckmäßig ist. Insofern lautet unser Votum, dass dann, wenn in Patientengruppe A moderne Biologika eingesetzt werden, all diese vorgenannten aus der zVT herausfallen, nicht aber nur Fumarsäureester.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht Herr Strömer ergänzend.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ich bin als Vertreter der niedergelassenen Dermatologen hier, die diese Präparate dann auch in der Versorgung aufschreiben. Angesichts der Inkonsistenz der Informationen, die man bekommt, wird es immer schwieriger, zu verstehen, wie damit überhaupt umgegangen werden soll. Auf der einen Seite heißt es mittlerweile durch den G-BA, im indirekten Vergleich konnte so gut gezeigt werden, dass Fumaderm schlechter wirksam ist als ein Biologikum. Auf der anderen Seite müssen wir aber aufgrund der Arzneimittelprüfungen zunächst einmal das Fumaderm einsetzen, bevor wir ein Biologikum nehmen dürfen. Die Ärzte wissen genau, dass ihre Patienten von einem modernen Präparat besser profitieren würden, und dennoch müssen sie eben erst diese Präparate einsetzen.

Nun ist das Fumaderm nach neuer Lesart des G-BA – aus guten Gründen, wie ich finde – nicht mehr Vergleichstherapie, wohl aber sind es andere Medikamente wie das Ciclosporin, das so gut wie nicht verwendet wird – das zeigen auch die Zahlen aus dem Register –, oder ein MTX, das aber eigentlich gar keine Zulassung dafür hat und schon deshalb keine Vergleichstherapie sein sollte. In der Population B haben wir ein Etanercept, das laut Lesart des G-BA und des IQWiG schlechter wirksam ist und deshalb nicht mehr zVT sein kann. Wir haben aber zwei andere Biologika, die zum Beispiel dem Ustekinumab deutlich überlegen sind, Medikamente mit einem beträchtlichen Zusatznutzen. Das Ustekinumab wäre dann also schwächer wirksam als die anderen beiden. Trotzdem ist es noch zugelassene Vergleichstherapie.

Irgendwie wird das alles so inkonsistent, dass man den Kollegen auch nicht mehr raten kann, was sie denn jetzt eigentlich tun sollen. Sie verstoßen entweder aus Sicht der Krankenkassen gegen das Wirtschaftlichkeitsgebot, weil sie direkt ein Biologikum aufschreiben, oder sie verstoßen gegen die wissenschaftliche Evidenz, die auch vom G-BA beschieden wird, dass nämlich das Präparat schlechter wirksam ist, sie es aber trotzdem den Patienten geben sollen. Aus Sicht des Patienten ist es schon gar nicht mehr verständlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Strömer. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Aber was machen Sie denn in der Praxis? Ich bin aus diesen Stellungnahmen jetzt nicht ganz schlau geworden; denn auf der einen Seite sagen Sie, eigentlich hätte Fumarsäure nicht aus der zVT gestrichen werden dürfen, bzw. Sie sagen, Ciclosporin und Methotrexat hätten dann gegebenenfalls auch gestrichen werden müssen. Aber was machen Sie in der Praxis, wenn ein Patient vor Ihnen steht? Unterscheiden Sie dann zwischen moderater und schwerer Verlaufsform in der Firstline? Vielleicht könnten Sie dazu nochmals etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ja, unbedingt. Unsere Entscheidungen sind am liebsten Einzelfallentscheidungen. So haben wir es eigentlich gelernt. Wir würden also gerne – deshalb brauchen wir auch die Therapieviefalt – uns bei jedem einzelnen Patienten anschauen: Welche Kontraindikationen hat er? Welche Vortherapien hat er? Was hat er im Zweifel sogar für Vorlieben? Das geht bis hin zu der Frage, ob er aus religiösen Gründen einer Kontrazeption zustimmt. Auch das kann, um einmal etwas Ausgefallenes zu wählen, eine Kontraindikation sein.

Abhängig davon, ob es schwangere Patientinnen oder immunsupprimierte Patienten sind, muss ich jedes Mal eine andere Entscheidung treffen. Ich beginne gerne mit einem kostengünstigen Medikament. Das wäre dann in Deutschland – so sind ja auch die Versorgungsdaten – das Fumaderm. Ich weiß aber in der Zwischenzeit, dass es Medikamente gibt, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit dem Patienten einen besseren Nutzen bringen. Wenn der G-BA jetzt sagt, das eine ist nicht mehr zugelassene Vergleichstherapie, weil es in indirekten Vergleichen nachweislich schlechter wirkt, dann muss das eben konsistent auch für alle Medikamente da wirken.

Also, mein Votum ist an dieser Stelle, dass grundsätzlich die zugelassene Vergleichsgruppe mit den herkömmlichen Medikamenten aufgegeben wird, weil man Biologika heutzutage, nach zehn Jahren Biologika, hinsichtlich der Wirksamkeit einfach nicht mehr mit einem Nichtbiologikum vergleichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Nachfrage.

Frau Bickel: ich habe es immer noch nicht so ganz verstanden. Also, aus Kostengründen setzen Sie Fumaderm ein. Gleichwohl wissen Sie, dass es Nebenwirkungen hat und sämtliche Antikörper überlegen sind. Oder was sind jetzt Ihre Kriterien, wie Sie das entscheiden, außer dass Sie noch andere einbeziehen, zum Beispiel Schwangerschaft? Es geht hauptsächlich um Kostengründe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer, dann Herr Augustin.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Frau Bickel, Sie können gerne von mir hören, dass Ärzte in Deutschland Medikamente aufschreiben, die ihnen wenig Schwierigkeiten mit den Prüfungsgremien beschern, und dass Versorgung in Deutschland nicht mehr nur an der bestmöglichen und bestverfügbaren Evidenz und Behandlungsmöglichkeit orientiert ist, sondern sehr wohl – – Ich habe den Eindruck, das ist durchaus gewollt von den Kostenträgern und gegebenenfalls auch – – Na, lassen wir es einmal so. Das ist also aus bestimmten Kreisen durchaus gewollt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können uns sofort mit nennen; das ist jetzt kein Problem.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Das führt eben dazu, dass in Deutschland anders verordnet wird, als wenn es keine Arzneimittelregresse gäbe. Die Arzneimittelregresse haben also einen erheblichen Einfluss auf die Wahl des Therapeutikums.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Strömer. – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Frau Bickel, ich würde das, was Ihre Frage war, gerne noch einmal in Zahlen sagen. Erstens haben wir etwa zur Hälfte Patienten mit einer mittelschweren Form der Psoriasis, zur anderen Hälfte mit einer schweren oder schwersten Form; man streitet noch darüber, wo da der Cut-off liegt. Aber die letztgenannten, die wirklich schweren Formen sind solche, bei denen es fast aussichtslos ist, Fumarsäureester oder Methotrexat einzusetzen, sodass man bei ihnen eigentlich primär auf ein Biologikum gehen würde. Das findet in etwa 20 Prozent der Fälle statt, die wir im PsoBest, also im Register sehen.

Das heißt, die Mehrzahl bekommt tatsächlich trotz der schwersten Form immer noch vorgeschaltet Fumarsäureester, Methotrexat, obwohl die Aussicht auf Erfolg da relativ gering ist. Das ist vertane Zeit und eine Bürde für die Patienten. Da zählt das, was Herr Strömer sagte: Das wird aus Prüfgründen gemacht. Darin haben wir in Deutschland eine Riesendisparität und einen ganz unterschiedlichen Einsatz der Biologika in Deutschland. Zwischen Süddeutschland und Norddeutschland beläuft sich dieser Unterschied auf Faktor 8. Das heißt, man muss es dann regional sehen. Aber im Schnitt gesehen besteht bei der schweren Form eine Unterversorgung, und es gibt da wenig Einsatz von Biologika. Bei der mittelschweren Form, die die andere Hälfte ausmacht, ist es durchaus legitim, Methotrexat bzw. Fumarsäureester zunächst einzusetzen, mit genügend Aussicht auf Erfolg. Da erfolgen die Umstellungen meistens auch nicht wegen fehlender Wirksamkeit, sondern wegen Nebenwirkungen, im Labor oder auch erlebt. Insofern ist das eine gemischte Betrachtung.

Für die zVT, um darauf zurückzukommen, geht es aber darum, zu schauen: Wo ist der Einsatzschwerpunkt dieser modernen Medikamente in der Patientengruppe A? Dort, wo sie eingesetzt werden, sind die konventionellen Präparate, wie wir gesagt haben, nachrangig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, dann Herr Kunz.

Frau Bickel: Aber bildet sich das so auch in der Leitlinie ab, dass man in der Firstline zwischen mittelschwer und schwer unterscheidet?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ja.

(Zuruf von Frau Bickel)

– Ja. Die Leitlinie sieht ebenso wie der Therapiealgorithmus und die Empfehlung zur sachgerechten Verordnung von Systemtherapeutika bei Psoriasis vor, dass auch in der Firstline-Anwendung bei schwerster und schwerer Form die Biologika Mittel Nummer eins sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kunz.

Herr Kunz: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Strömer. Können Sie noch einmal erläutern, warum bei Verordnungen für Psoriasis-Patienten in Deutschland nicht nur medizinische Notwendigkeiten, sondern auch noch Verwaltungsvorschriften in irgendeiner Form von Ihnen berücksichtigt werden müssen? Also platt: Geht es nicht um Medizin, sondern geht es um Verwaltung, oder geht es um ökonomische Hintergründe, die Sie bei der Verordnung berücksichtigen müssen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich lasse diese Frage zu, obwohl sie mit der Nutzenbewertung, die wir ja hier anzustellen haben, überhaupt nichts zu tun hat. Aber da Herr Strömer eben schon ausgeführt hat, dass ganz klar der Doktor zunächst einmal darauf guckt, dass er nicht auffällig wird, was einen Regress angeht, kann er das gerne noch mal wiederholen. Das hat aber mit der hier anzustellenden Nutzenbewertung, bei der wir davon ausgehen, dass der Arzt das verordnet, was für den Patienten gut ist, und dass der MDK das auch nicht hinterfragt, als Arbeitshypothese nichts zu tun.

Herr Strömer, damit Sie jetzt nicht nervös werden: Das hat mit der Nutzenbewertung nichts zu tun. – Aber damit wir uns nicht wieder presseerklärungsmäßig über das Zulassen von Fragen austauschen müssen, Herr Kunz, lasse ich sie zu. – Herr Strömer, bitte schön.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Dazu gäbe es natürlich viel zu sagen; das ist auch ein Stück weit mein Metier. Ich will es aber hier kurz machen, weil es eben nichts mit dem heutigen Tag zu tun hat.

Ja, sehr wohl muss sich der Dermatologe, wenn er Verordnungen anstrebt, beim Griff zum Rezeptblock mit einem Schreibkrampf auseinandersetzen, weil Medikamente nicht nur nach bester Evidenz, sondern eben auch nach wirtschaftlichen Gesichtspunkten eingesetzt werden, so gewünscht von den Prüfungsgremien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich hier darauf hinweise, dass wir auf der einen Seite das Qualitätsgebot haben, aber auf der anderen Seite auch das Wirtschaftlichkeitsgebot, wobei beide fundamentale Prinzipien der GKV sind. Um Wirtschaftlichkeit überwachen zu können, ist eben in manchen Fällen Dokumentation notwendig, sodass das eine das andere nicht ausschließt. Ich gehe davon aus – nur, damit es im Protokoll verzeichnet ist –, dass man durch saubere Dokumentation dann eben auch teure Arzneimittelverordnungen legitimieren kann. Da sehen wir ja in vielfältigsten anderen Therapiegebieten, bei denen wir über ganz andere Preise als hier reden. Da ist das hier eher noch etwas weniger problematisch, wobei hier zugegebenermaßen die Patientenpopulation eine größere ist. – Jetzt haben wir Frau Müller und dann Herrn Anders. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, die Diskussion kam jetzt auf, weil es um die Frage ging, warum es eine solche Diskrepanz in dem gab, was die Fachgesellschaften vorgetragen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Frau Dr. Müller: Also, ich erinnere mich sowohl in Bezug auf Fumarsäure als auch auf Etanercept aus Anhörungen im Indikationsgebiet, dass das sehr kritisch gesehen wurde, und jetzt heißt es plötzlich, es spiele in der Praxis eine große Rolle und wir müssten das berücksichtigen. Ich glaube, diese Ausführungen waren insofern Ausdruck für die Diskrepanz zwischen dem, was in früheren Anhörungen geäußert und was in der jetzigen gesagt wurde. Ich habe jetzt mitgenommen: Es ist etwas, wir sehen das immer noch so wie früher, aber es wird in der Praxis eingesetzt. Dafür haben Sie Gründe genannt. Dazu will ich jetzt nichts weiter sagen.

Ich würde gerne nochmals auf die zweite Patientengruppe eingehen und Etanercept ansprechen. Da haben Sie von den Fachgesellschaften jetzt ebenfalls Probleme mit der Streichung geäußert und jetzt gesagt, Sie sähen da keinen Unterschied zu den anderen genannten zVTs. Könnten Sie das noch einmal ausführen? Ich frage danach, weil ich mich

an Folgendes erinnere: Ich weiß nicht, ob Sie es waren, Professor Augustin, aber ich meine gehört zu haben, auch in einer früheren Anhörung – ich habe jetzt noch nicht genau gefunden, in welchem Protokoll es steht –, dass Etanercept doch der unter den damals noch genannten möglichen zVTs der schwächste wäre. Daran meine ich mich noch sehr genau zu erinnern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): In der Tat ist im direkten Vergleich bei Patientengruppe B, Biologika miteinander, nach allen Daten, die wir haben, Etanercept in den klinischen Endpunkten schwächer wirksam als die anderen Präparate, wobei dies ja nur eines von mehreren Kriterien ist, ein Medikament auszuwählen. Zum Beispiel ist die Sicherheit mindestens so gut wie die der anderen. So haben wir in der Versorgung immer noch einen beträchtlichen Anteil an Patienten, die schon im Langzeitverlauf über viele Jahre Etanercept bekommen, auch meine Patienten. Insofern ist es natürlich der Logik und Systematik des G-BA überlassen, wonach eine zVT in der Patientengruppe B dann tatsächlich definiert wird.

Aber wenn wir sagen, wir gucken auch darauf, wie die Versorgung stattfindet, dann gehört Etanercept aus einer Reihe von Gründen dazu; es ist auch in der Leitlinie positiv bewertet. Also, diese Option ist keineswegs aus dem Spektrum der infrage kommenden Therapien ausgeschlossen; nur ist sie eben schwächer wirksam als die anderen. Aber wir haben eben auch darauf hingewiesen, dass Gleiches auch für Patientengruppe A gilt, so wie wir das gerade eben diskutiert haben. Auch da gibt es deutliche Unterschiede in den Wirkungen, ohne dass sie zum Ausschluss führten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Anders und dann Frau Bickel.

Herr Anders (BPI): Vielen Dank. – Ich würde mich dem Thema erwartungsgemäß noch einmal von der formalen Seite nähern wollen. Wir haben ja erst einmal eine Vorschrift in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, die besagt, es sei sicherzustellen, dass Arzneimittel einer Wirkstoffklasse eine gleiche zVT erhalten. Diese Regelung hat ja Hintergründe, weil man natürlich auch eine Wettbewerbsgleichheit in der Bewertung sicherstellen will. Je weiter sich dieses System entwickelt, desto wichtiger wird dies meines Erachtens; denn es macht natürlich, wie wir eben auch im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsdiskussion deutlich wahrgenommen haben, einen erheblichen Unterschied, ob ein Arzneimittel mit oder ohne Zusatznutzen in die Versorgung kommt.

Diese Anforderungen werden durch das Arzt-Informationssystem natürlich noch einmal deutlicher gestärkt. Das heißt, man wird dort die Arzneimittel abbilden, auch die Biologika abbilden, und einige haben dann einen Zusatznutzen und andere nicht, ohne dass gleich zu erkennen ist, worauf das eigentlich beruht. Ich glaube durchaus, dass man hier sicherstellen muss, dass alle Biologika, die in dieser Indikation jetzt noch in den Markt kommen, die gleichen Chancen haben, einen Zusatznutzen nachzuweisen, damit sie dann auch später in der Verordnung durch den Arzt angemessen und gleich bewertet werden können. Ob nun direkte Vergleiche medizinisch noch vertretbar sind, kann ich nicht abschließend beurteilen. Jedenfalls müsste man dann aber die indirekten Vergleiche zulassen; denn so, wie ich die Stimmen auch der Fachgesellschaften hier wahrnehme, ist man sich hier doch einigermaßen einig, dass die Biologika durchgängig jedenfalls den konventionellen Therapien überlegen sind. – Das ist zunächst einmal der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist: Man darf ja auch nicht vergessen, dass der Zusatznutzen in den anschließenden Preisverhandlungen über den Erstattungsbetrag eine Rolle spielt; denn nur mit Zusatznutzen kann ich zum Beispiel eine Praxisbesonderheit vereinbaren. Also auch hier wird der Markt aufgespalten; einige Hersteller können das dann, weil sie sich gegen die alte zVT sich noch gut vergleichen konnten – das spielt natürlich bei der Verordnung durch den Arzt dann auch eine Rolle –, andere konnten das nicht, obwohl doch wiederum einigermaßen Einigkeit herrscht, dass die Biologika mehr oder weniger vergleichbar sind, jedenfalls gegenüber den bisherigen konventionellen Therapien.

Ich sehe durchaus den Spagat, dass man einerseits natürlich eine medizinische Weiterentwicklung im Verfahren berücksichtigen muss; aber andererseits ist es natürlich auch irgendwie ein Gebot der Verfahrenstreue und der Fairness der Unternehmen untereinander, dass sie hier gleichen Bewertungskriterien unterliegen – das bitte ich auch noch einmal zu berücksichtigen und zu bedenken –, sodass man zumindest über indirekte Vergleiche jene Akzeptanz für einen Zusatznutzen schaffen kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich will nur jetzt auch zu Protokoll erklären, dass wir selbstverständlich mit zunehmender Zahl der AMNOG-Nutzenbewertungen vor einem unauflösbaren Dilemma stehen. Es ist einerseits eine hübsche Äußerung, möglichst alle Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse seien mit der gleichen zVT zu belegen. Nur haben wir natürlich so sich verfestigende Evidenz bei ehemals neuen Wirkstoffklassen, dass es auf der anderen Seite unethisch und auch für den Verordner hochproblematisch wäre, wenn wir dann noch mit zweckmäßigen Vergleichstherapien aus der Steinzeit herumliefen, die dann gegebenenfalls im Einzelfall eben im Rahmen eines Wirtschaftlichkeitsregresses wieder vorgehalten werden würden. Wir versuchen gemeinhin, diesen Spagat aufzulösen, indem wir, wenn wir nun hier zu zVT-Änderungen kommen und andere Komparatoren mit anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien eben aus Studien belegt worden sind, dann vielleicht in den Tragenden Gründen die Ergebnisse, bezogen auf die alte zVT, darstellen, um damit eine Basis zu finden.

Wir könnten mit einem Beharren auf einer für eine Wirkstoffklasse einmal ausgewählten zVT eigentlich den wissenschaftlichen Fortentwicklungsdrang nicht im Mindesten angemessen abbilden. Bei dem hier zu betrachtenden Therapiegebiet geht es ja noch. Aber wenn ich mir die onkologischen Therapien angucke und schaue, welche Pirouetten wir da schon um Nivolumab etc. pp. gedreht haben, wäre es völlig irre, wenn wir in diesem Bereich heute noch aus Gründen der Wettbewerbsgerechtigkeit Carboplatin oder Cisplatin oder sonst irgendetwas Derartiges in die zVT schreiben würden. Die Leute würden einen auslachen.

Vor diesem Hintergrund ist die Frage – und das wird in dem Arzt-Informationssystem ja abgebildet –: Wird für den entsprechenden Verordner erkennbar, mit welchem Wirkstoff dieser Wirkstoff verglichen worden ist? Dann ist ein geringer Zusatznutzen, den Sie gegen Fumarsäureester bekommen, im Zweifel weniger wert als ein nicht vorhandener Zusatznutzen – ohne irgendwie ein Ergebnis zu antizipieren – gegen ein anderes Biologikum, wenn für den Verordner klar wird: Da sind eben nicht Äpfel mit Birnen, sondern Äpfel mit Äpfeln verglichen worden. Vor diesem Hintergrund kann man den Formalismus selbstverständlich schreiben. Wir sind auch gern bereit, das gerichtlich auszufechten; denn alles andere wäre am Ende des Tages auch als Preisdrückerei zu bezeichnen. Stellen Sie sich mal vor, Sie bekommen jetzt als Komparator irgendeinen Uralt-Wirkstoff, Bückware, 17 Cent Tagestherapiekosten, und dagegen erhalten Sie einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Damit wäre der Aufsetzpunkt für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Bückware für 17 Cent. Dann kann man mit einem beträchtlichen Zusatznutzen auch relativ wenig anfangen.

Also, wir versuchen das abzubilden, bislang auch unmaßregelt, weil eben je nach Produktgruppe pharmazeutische Unternehmer geradezu um eine Anpassung der zVT betteln, weil sie sagen: Wenn nur die zVT teuer genug ist, dann ist ein nicht vorhandener Zusatznutzen gegen diese zVT ein wesentlich besserer Aufsetzpunkt als ein Zusatznutzen gegenüber einer alten Therapie. Insofern wäre da also einmal eine einheitliche Sichtweise der unterschiedlichen Verbände und der Mitgliedsunternehmen der unterschiedlichen Verbände untereinander außerordentlich hilfreich. Dieselben Typen, die mich vor fünf Jahren noch beschimpft haben, der Hecken laufe mit Steinzeittherapien herum, und gefragt haben, wann der Aderlass wieder in die zVT komme, laufen mir ja heute die Bude ein und können in vielen Fällen nicht flott genug die zVT geändert haben, wenn es denn nur am Ende des Tages a) für den Patienten, der stets im Mittelpunkt steht, den entsprechenden Vorteil bringt und wenn es b) dann eben einen schönen Aufsetzpunkt für den § 130 b gibt. – So, jetzt noch einmal eine Replik, Herr Anders; dann habe ich Frau Bickel.

Herr Anders (BPI): Ganz kurz: Der Spagat ist offensichtlich; ihn erkennen wir ja auch ohne Weiteres an. Dass man es nie allen recht machen kann, ist auch eine ewige Geschichte. Aber es macht in den Prüfungen durch die regionalen Prüfungsgremien definitiv einen Unterschied, ob Sie einen Zusatznutzen haben oder nicht, ebenso in den Aufgreifkriterien insbesondere für Einzelfallprüfungen. Da braucht man sich nichts vorzumachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber für mich ist doch klar: Die AM-Nutzenbewertungsverordnung sagt, auf der einen Seite selbstverständlich möglichst – möglichst – alle Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse mit der zVT, aber präferenziell eine vom Gemeinsamen Bundesausschuss bereits bewertete Wirkstoffkombination, als kleine Einschränkung. Da müssen wir uns einmal fragen: Wie oft haben wir uns mit Fumarsäureester etc. pp. oder mit den berühmten Sulfonylharnstoffen beschäftigt? Ich habe es ja alles erlebt, ich bin inzwischen in meinem Leben in dieser Funktion so alt geworden, dass ich die Diskussionen mittlerweile rückwärts führe, die ich vor drei Jahren in die andere Richtung geführt habe. Zudem sollen wir noch die Versorgungsrealität abbilden.

Wenn mir jetzt alle Praktiker sagen, der Fumarsäureester in dieser Patientenpopulation sei geradezu unethisch, dann stellt sich für mich die Frage, wo wir – jetzt einfach einmal so in diesen Raum gestellt – angesichts dieser drei rechtlichen Gesichtspunkte landen. Landen wir da, wo dieser Verstärker steht, oder landen wir da oder landen wir dort? Damit müssen wir halt umgehen, womit, wie gesagt, hier weder ein Urteil über den Wert noch eines über den Unwert gesprochen ist. Wir müssen es nur angemessen begründen können. – So, jetzt haben wir Frau Bickel und Frau Müller.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wenn ich es richtig verstanden habe, dann haben Sie diese Studie gegen Fumarsäure gar nicht erst begonnen. Ist das richtig?

Frau Dr. Sickold (Almirall): Wir hatten die Studienplanung so weit vorangetrieben, dass wir ausreichend Klarheit hatten, und meldeten uns dann beim Gemeinsamen Bundesausschuss

zu einer Beratung an, um eben diesen Studienvorschlag zu beraten. Dort wurde uns dann in der Beratung mitgeteilt, dass Fumarsäureester nicht mehr zVT sei.

Frau Bickel: Das heißt, Sie legen jetzt hier eigentlich einen nicht adjustierten indirekten Vergleich vor. Das war eine Placebo-kontrollierte Studie, das habe ich auch richtig verstanden?

Frau Dr. Sickold (Almirall): Wir haben daraufhin einen indirekten Vergleich aufgebaut, weil wir quasi Fumaderm-Studienarme aus den G-BA-Bewertungen vorliegen hatten, die die Kriterien mit 24 Wochen und entsprechender Patientenpopulation aufweisen, und haben dann aus unseren Populationen die entsprechenden Patienten herausgelöst und die Ergebnisse nicht adjustiert nebeneinandergestellt, weil für einige Endpunkte die Effektunterschiede so groß sind, dass man eigentlich von dramatischen Effekten sprechen kann. Wir glauben, dass wir somit auch belegt haben, dass das, was eigentlich schon antizipiert wurde, dass ein Biologikum den Fumarsäureestern überlegen ist, auch entsprechend dargestellt ist. Wir haben dann auch nicht den Weg der Studie gewählt; es wird ja sehr kontrovers diskutiert, ob diese Studien durchgeführt werden sollten. Uns erschien, nachdem wir die Daten gesichtet hatten, der indirekte Vergleich als probates Mittel, um zu zeigen, dass Tildrakizumab den Fumarsäureestern eben überlegen ist.

Frau Bickel: Okay. – Ich habe noch eine zweite Frage, die sich auf die Patientenpopulation B bezieht. Herr Professor Augustin, Sie haben gesagt, Etanercept sei in der Wirksamkeit schwächer, aber das Nebenwirkungsprofil sei gleich. Sämtliche Vorbewertungen, die wir durchgeführt haben, auch in der Patientenpopulation B, liefen entweder gegen Adalimumab oder Ustekinumab. Warum haben Sie denn Etanercept als Komparator gewählt, obwohl es nachweislich schlechter wirksam ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ocker, bitte.

Herr Dr. Ocker (Almirall): Die Studienplanung ist ja schon recht alt. Diese Studien sind in 2011/2012 geplant worden. Zu dieser Zeit war Etanercept sicherlich eines der Standardtherapeutika und damit sozusagen ein sinnvoller und medizinisch valider Komparator für die Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage zu meiner Frage von vorhin, die Herr Professor Augustin beantwortet hat. Da ging es um das Anwendungsgebiet B. Sie haben jetzt darauf geantwortet, dass Etanercept eben schwächer wirksam war – das hatten wir hier auch schon häufiger diskutiert; so haben wir das auch in der Evidenz von der Tendenz her gesehen –, aber die Safety besser wäre. Jetzt ist meine Nachfrage, sofern ich das richtig verstanden habe, ob Sie eine Patientengruppe benennen können, für die weder Adalimumab noch Infliximab noch Ixekizumab noch Secukinumab noch Ustekinumab aufgrund der Safety infrage kommt, aber Etanercept, sodass man die schwächere Wirksamkeit in Kauf nehmen würde. Diese Frage richte ich an die Fachgesellschaften oder die medizinischen Experten allgemein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wir haben inzwischen natürlich eine so große Breite von Biologika in Patientengruppe b), dass man nicht sagen kann: Es gibt jetzt eine Subgruppe, die primär als Erstes Etanercept bekommen sollte, weil alle anderen dafür ausscheiden. Auch in der Leitlinie ist Etanercept als eines von mehreren genannt, aber nicht als das, was bevorzugt werden sollte. Allerdings ist bei der Sicherheit, die übrigens nicht überlegen, sondern die etwa vergleichbar mit den anderen ist, eben diese Nichtüberlegenheit nicht gegeben, und es ist zum Beispiel Infliximab überlegen. So haben wir das auch in der Leitlinie bewertet.

Also, kurz gesagt: Etanercept ist eine von mehreren Möglichkeiten. Meistens wird sie nach Ausscheiden oder nach Versagen der anderen eingesetzt. Sie ist aber in dieser ganzen Menge an Optionen eine weiterhin empfohlene.

Frau Dr. Müller: Ich würde es jetzt einmal so interpretieren, dass sozusagen in der inzwischen vorhandenen Fülle von Optionen diese Rolle von Etanercept, die es früher bezüglich der Safety vielleicht einmal hatte, nicht mehr so zwingend benannt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber Sie hatten doch eben noch als Gruppe, bei der Sie es noch in der Anwendung haben, Herr Augustin, solche Patienten benannt, die Sie ursprünglich darauf eingestellt haben, die gut darauf laufen und auch ansprechen, hinsichtlich derer Sie eben sagen, Sie sähen aufgrund der Ergebnisse jetzt keine Notwendigkeit, auf einen theoretisch von der Evidenz her wirksameren Wirkstoff umzustellen. – Das hatte ich aus Ihrer vorvorletzten Antwort in Erinnerung.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Das ist korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das waren halt so die Altfälle, und das deckt sich ja auch mit dem, was Herr Ocker eben sagte: Das war damals anfänglich wahrscheinlich der Therapiestandard. Okay, diejenigen, die gut darauf laufen, brauchen wir ja im Zweifel nicht umzustellen. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Kurz noch einmal eine Frage an Herrn Augustin zurück: Aber Sie würden schon zustimmen, dass für die Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet – dafür bestimmt ja der G-BA die zVT – Etanercept nicht die Therapieoption der Wahl ist? Es geht ja sozusagen um Folgendes: Was macht der Standardpatient oder die Mehrheit im Anwendungsgebiet relevant? Das würde ja nicht für Etanercept zutreffen, so wie ich die Ausführungen interpretieren kann.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wenn Sie mit Mehrheit 51 Prozent oder mehr meinen, dann ist es tatsächlich so, dass momentan deutlich weniger Patienten bei Plaque Psoriasis in Deutschland auf Etanercept geführt sind. Wir sehen im Register etwa noch einen Anteil von 20 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kunz.

Herr Kunz: Ich habe noch die Frage, wie Apremilast dann einzuordnen ist, weil es sich hierbei auch um einen chemisch hergestellten Arzneistoff handelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Augustin, Herr Strömer.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wir haben Apremilast nicht in der Gruppe B explizit annotiert, weil es kein Biologikum ist und weil es zwar in der Praxis häufig eingesetzt wird, aber nicht mit der gleichen Wirkstärke versehen ist wie die anderen Präparate. Wenn Sie mich fragen, wo wir es einsetzen und warum es sogar relativ häufig eingesetzt wird, so lautet meine Antwort: Es ist ein Präparat, das sich durch eine sehr hohe Verträglichkeit und Sicherheit auszeichnet. Immer dann, wenn es Probleme mit diesen Bereichen geben könnte oder wenn eine Arthritis vorliegt, also in bestimmten Subgruppen, ist es durchaus manchmal sogar Therapie der Wahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Okay, Herr Strömer? – Dann Frau Bickel.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Noch in Ergänzung: Es ist das einzige Medikament von den neueren, das auch oral verfügbar ist. Es gibt sicherlich Patienten, die keine Spritze haben möchten; sie können es eben oral nehmen. Aus den Studien wissen wir, dass es nicht so wirksam ist wie die Biologika. Aber es gibt eben Indikationen dafür, und es gibt auch Kolleginnen und Kollegen, die mit der Systemtherapie nicht so richtig vertraut sind, ältere vielleicht. Von ihnen wissen wir nach der Einführung von dem Otezla [Apremilast], dass sie gerne auf dieses neue Medikament gegangen sind, aber vorher nicht auf die verfügbaren Biologika. Das hat also auch ein wenig mit dem Ausbildungsstand und natürlich auch mit der Erfahrung zu tun, die man mit dem einen oder anderen Präparat hat. Wenn man in der oralen Therapie größere Erfahrungen hat, dann mag man vielleicht eher dazu tendieren, ein solches Präparat zu verwenden. Wenn es beim Patienten im individuellen Einzelfall nicht funktioniert, dann hat man immer noch weitere Optionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften bezüglich des Stellenwerts der Phototherapie. Könnten Sie dazu noch einmal etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Es ist am wenigsten verständlich, dass das zugelassene Vergleichstherapie ist, weil es noch nicht einmal eine Systemtherapie ist. Es wird allenfalls für die leichten bis mittelschweren Fälle eingesetzt, auch nicht für die schweren Fälle, bei denen es keinen ausreichenden Effekt hätte. Es ist keine Systemtherapie. Es stellt natürlich ganz andere Anforderungen auch an den Patienten – in der täglichen Handhabung, im Zeitmanagement, in vielen anderen Bereichen –, und von der Wirksamkeit her ist es eben auch nicht so gut dokumentiert wie andere Dinge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Keine. – Dann würde ich Ihnen, Frau Sickold, die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Ja, vielen Dank. – Die kontroverse Diskussion hat meines Erachtens gezeigt, dass die Synthetisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht

ganz einfach ist. Wir haben in unserem Dossier einen Weg gewählt, zu zeigen, dass ein Biologikum einem konventionellen Therapeutikum überlegen ist. Wir haben auch gehört, dass Fumarsäureester nach wie vor Bestandteil ist; es gab eben die Frage nach der Mehrheit der Patienten und danach, womit sie versorgt werden. Ich glaube, da sind Fumarsäureester nach wie vor Bestandteil der Versorgungsrealität und wären somit anzuerkennen.

Von daher bitten wir den Gemeinsamen Bundesausschuss, hinsichtlich der zVT noch einmal zu beraten und zu diskutieren. Alles, was wir jetzt hier für Fumarsäureester diskutiert haben, können wir umgekehrt auch für Etanercept diskutieren. Es ist ebenfalls Bestandteil der Versorgungsrealität. Wirkstoffunterschiede sind bei so großen Körben an zweckmäßiger Vergleichstherapie wohl implizit immer da. Wir bitten den Gemeinsamen Bundesausschuss, dies noch einmal zu überdenken. Wir meinen, dass die Studiendaten, die wir eingereicht haben, entsprechend zu würdigen sind und damit auch für Tildrakizumab ein entsprechender Zusatznutzen festzustellen ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Ausführungen, ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt in den letzten gut 50 Minuten hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das natürlich zu bewerten haben. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:21 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: Tildrakizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Tildrakizumab [mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i></p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>Phototherapie: NB-UV-B-Bestrahlungen, Photosoletherapie</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vom 13. März 2008; Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Stand: 3. Oktober 2014 des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523) in Kraft getreten am 1. April 2006; zuletzt geändert am 17. Juli 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 02.10.2014 B2); in Kraft getreten am 3. Oktober 2014. 15. Balneophototherapie</p> <p>Beschluss zu Apremilast vom 06.08.2015 Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015 Beschluss zu Secukinumab vom 17.08.2017 Beschluss zu Ixekizumab vom 17.08.2017 Beschluss zu Brodalumab vom 01.03.2018 Beschluss zu Dimethylfumarat vom 16.03.2018 Beschluss zu Guselkumab vom 17.05.2018</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tildrakizumab	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Behandlung in Frage kommen.
Systemische Therapie	
Adalimumab L04AB04 Humira®	Humira® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.
Etanercept L04AB01 Enbrel®	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt.
Infliximab L04AB02 Remicade®	Remicade® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.
Ustekinumab L04AC05 Stelara®	Stelara® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.
Apremilast L04AA32 Otezla®	Otezla® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Brodalumab L04AC12 Kyntheum®	Kyntheum® ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.
Guselkumab L04AC16 Tremfya®	Tremfya® wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Ciclosporin L04AD01 Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.
Dimethylfumarat, Ethylhydrogen- fumarat D05BX51 Fumaderm® initial Fumaderm®	FUMADERM initial: Zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der FUMADERM-Therapie. FUMADERM: Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit FUMADERM initial ist erforderlich.
Dimethylfumarat D05BX Skilarence®	Skilarence® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.
Methotrexat M01CX01 Lantarel® Tabletten	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.
Acitretin D05BB02 Neotigason®	Zur symptomatischen Behandlung von schwersten, einer konventionellen Therapie nicht zugänglichen Verhornungsstörungen des Hautorgans wie: - Psoriasis vulgaris, vor allem erythrodermatische und pustulöse Formen

Kortikosteroide, z.B. Prednisolon H02AB06 Prednisolon- ratiopharm® Tabletten	[...] Dermatologie: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: [...] - Erythemat-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c –a) [...] (Stand: 08/2010)
---	---

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Indikation	9
2 Systematische Recherche	9
3 Ergebnisse	10
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	10
3.2 Cochrane Reviews	21
3.3 Systematische Reviews	22
3.4 Leitlinien	41
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	71
Referenzen	72
Anhang	77

Abkürzungsverzeichnis

ADA	Antidrug antibodies
AE	Adverse event
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BB	broadband (Breitband)
b.i.w.	Twice weekly
CI	Konfidenzintervall
CoI	Conflict of interest
CSA	Ciclosporin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EADV	European Association for Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
EOW	Every other week
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
IPC	International Psoriasis Council
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angabe
LoE	Level of Evidence
MTC	mixed treatment comparisons
MTX	Methotrexate
NB	Narrowband (Schmalband)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	physician's global assessment
PUVA	Psoralen plus UV-A (auch Photochemotherapie)
q.d.	Once daily
q.w.	Once weekly

SAE	Severe adverse event
SF-36	Short-Form General Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UV	ultraviolet
vs.	versus
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Behandlung in Frage kommen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Plaque Psoriasis* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, CRD HTA, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 11.04.2017 durchgeführt, die Folgerecherche am 15.02.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1082 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 34 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2018 [10].

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 – Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis)

Siehe auch IQWiG, 2017 [18].

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.06.2017):

Skilarence® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

Patientenpopulation A

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, Arzneimitteltherapie benötigen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientenpopulation B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder orale PUVA1 (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

G-BA, 2018 [9].

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 – Brodalumab

Siehe auch IQWiG, 2017[16,17]

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17.07.2017):

Kyntheum® ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

Patientenpopulation A**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB1-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientenpopulation B**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA2 (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

¹⁾ 1 Schmalband-UVB (311 nm)

²⁾ 2 Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

IQWiG, 2018 [19].

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (27.02.2018).

Guselkumab (Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-60.

Fragestellung/Ziele:

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^c
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^c

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung B

genannten Patientinnen und Patienten.

c: Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformation entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm);

PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Population: Für beide Fragestellungen wurden in die Studien Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen.

Ergebnis /Fazit:

Ergebnisse für Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis zur Woche 24 trat in der Studie POLARIS kein Todesfall auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, erhoben mit dem PASI 100, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Für diesen Endpunkt liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester für den Endpunkt Remission (PASI 100).

Patientenberichtete Symptomatik (Psoriasis Symptom and Sign Diary [PSSD])

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (PSSD) legt der pU keine Daten vor. Auch in den Studienunterlagen fehlen unerklärt die Ergebnisse zu diesem Endpunkt. Es ergibt sich für die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) kein Anhaltspunkt für

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Scalp-specific Investigator's Global Assessment [ss-IGA 0])

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) legt der pU keine Daten vor. Auch in den Studienunterlagen fehlen unerklärt die Ergebnisse zu diesem Endpunkt. Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI (0 oder 1)

Für den DLQI (0 oder 1) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Es ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Für den SF-36 werden der körperliche Summenwert (Physical Component Summary [PCS]) und der psychische Summenwert (Mental Component Summary [MCS]) einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Behandlungswoche 24.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigt sich für den MCS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit für den MCS nicht belegt.

Für den PCS hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Das Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den PCS ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Auch für diesen Endpunkt liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb für Abbruch wegen UEs ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

Ergebnisse für Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis zur Behandlungswoche 24 traten in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Bei dem Endpunkt Remission, ermittelt über PASI 100, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien sowohl beim Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 24 eine Remission erreichen, als auch bei der Auswertung der Zeit bis zur Remission jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Guselkumab.

Angesichts der reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich für die Remission (PASI 100) für beide Auswertungen jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab.

Patientenberichtete Symptomatik (PSSD)

Für den PSSD wird jeweils der Symptom Score 0 und der Sign Score 0 einzeln betrachtet. Berücksichtigt werden sowohl die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Symptom beziehungsweise Sign Score von 0 zu Woche 24 als auch die Zeit bis zum Erreichen eines Symptoms beziehungsweise Sign Scores von 0. Dabei ergeben sich für den Symptom Score 0 und den Sign Score 0 für beide Auswertungen in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab. [...]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI (0 oder 1)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI ergibt sich in der Metaanalyse der Studien sowohl für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 als auch für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab.

SF-36

Für den SF-36 werden der PCS und der MCS einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird dabei jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Woche 24 der Studie VOYAGE 2. In der Studie VOYAGE 1 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über den SF-36 nicht erhoben. Zwar zeigt sich sowohl für die Mittelwertdifferenz des PCS als auch des MCS ein statistisch signifikanter Unterschied. Das Konfidenzintervall für die SMD liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für den SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt^b</p>	<p>Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab^c</p>	<p>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>
B	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine</p>	<p>Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab^c</p>	<p>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>

	Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt		
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen</p> <p>der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung B genannten Patientinnen und Patienten.</p> <p>c: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformation entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

G-BA, 2017 [11].

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 – Ixekizumab vom 17. August

Siehe auch IQWiG, 2017 [20,21].

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2016):

Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Patientenpopulation A

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie¹, orale PUVA, NB2-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Patientenpopulation B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2017 [12].

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 – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 17. August 2017

Siehe auch IQWiG, 2017 [24,25].

a) Patientenpopulation A

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie¹, orale PUVA, NB2-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2015 [8].

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 – Apremilast

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab“

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [13].

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 – Secukinumab

Siehe auch IQWiG, 2015 [22,23].

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Secukinumab (Cosentyx®) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

a) Patientenpopulation A: Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:

- Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB1-UV-B)

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

→ **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Methotrexat:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patientenpopulation B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:

Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2008 [14].

Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses.“

G-BA, 2010 [7].

Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad.

Siehe auch IQWiG, 2006 [15].

Unter Balneophototherapie versteht man in Deutschland die Kombination aus einem Bad in verschiedenen Medien und einer UV-Lichttherapie. Es gibt grundsätzlich zwei Typen von Balneophototherapie:

- asynchrone Balneophototherapie: zuerst Bad, anschließend Bestrahlung und
- synchrone Balneophototherapie: Bestrahlung während des Bades.

Die asynchrone Balneophototherapie wiederum kommt in zwei Formen vor:

- Bade-PUVA: Das Bad enthält einen Psoralenzusatz (8-Methoxypsoralen, kurz: 8-MOP oder Trioxsalen [Trimethylpsoralen, kurz: TMP] in alkoholischer Lösung), die anschließende Bestrahlung erfolgt mit UVA-Licht.
- asynchrone Photosoletherapie: Das Bad ist mit Sole (10 %ig bei atopischer Dermatitis bis zu 25 %ig bei Psoriasis vulgaris) angereichert, die anschließende Bestrahlung erfolgt in der Regel mit UVB (Ultraviolettstrahlung-B)-Licht. Bei der asynchronen Balneophototherapie wird bei Verwendung 25 %iger Solelösung aus technischen Gründen erst Leitungswasser in die Wanne eingelassen, eine Folie auf das Wasser gelegt und danach die 25 %ige Sole aufgegossen, in der der Patient dann badet.

Die synchrone Balneophototherapie spielt in der Praxis nur in Form der „TOMESA-Therapie“ eine Rolle in der Versorgung. Bei der TOMESA-Therapie werden die Patienten während des Bades in Totes-See-Salzwasser mit UV-Licht bestrahlt. Totes-See-Salzwasser enthält im Gegensatz zu einer üblichen Salzlösung einen hohen Anteil an Magnesium- und Kalziumionen.

Fazit: Psoriasis vulgaris

Bade-PUVA

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Bade-PUVA hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie beziehungsweise Leitungswasser plus UVB im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei den Vergleichsinterventionen. (...). Für die Bade-PUVA gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber der asynchronen Photosoletherapie (Sole + UVB) im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei der Vergleichsintervention (...). Für die Bade-

PUVA besteht gegenüber der oralen PUVA ein geringeres Schadenspotenzial bezogen auf akute Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen). Es finden sich schwache Hinweise auf ein vermindertes Schadenspotenzial bezogen auf langfristige Folgeschäden (Plattenepithelkarzinome der Haut). Der Behandlungsaufwand ist prozedural bedingt geringer. Ein gleichwertiger Nutzen der asynchronen Bade-PUVA im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes ist allerdings weder belegt noch ausgeschlossen.“

- Die Themengruppe Balneophototherapie des G-BA schloss sich dem Fazit des IQWiG zur Bade-PUVA-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

Asynchrone Photo-Sole-Therapie:

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Photosoletherapie (Sole plus UVB) hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie (und auch Leitungswasser plus UVB) bezogen auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes.“

- Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur asynchronen Photosoletherapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichts als belegt angesehen.

Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren):

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Für die synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren) zeigt sich bei der Indikation Psoriasis vulgaris ein Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie im Hinblick auf die Reduktion des Hautbeschwerdebildes und eingeschränkt auch für das Therapieziel krankheitsbezogene Lebensqualität.“

- Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur synchronen Balneophototherapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

In dem Abschlussbericht des G-BA (2010) [9] erfolgte eine Anpassung des Beschlusses:

- „Für die Indikationen der mittelschweren und schweren Psoriasis vulgaris kann die Balneophototherapie auf Basis der vorliegenden Richtlinie zukünftig als asynchrone Photosoletherapie sowohl in Form eines Folienbades als auch eines Vollbades im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden. Die bereits in der Richtlinie beschriebenen anderen Behandlungsformen bleiben von diesem Beschluss unberührt.“

Der Zusammenfassende Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 1999 zur Bewertung der Balneophototherapie gemäß §135 Abs.1 SGB V wurde aufgrund des Umfangs der vorliegenden Evidenzsynopse hier nicht explizit dargestellt. Der Abschlussbericht befasste sich mit der ambulanten Balneophototherapie in Form der Nicht-synchronen Photosoletherapie bzw. der Bade-PUVA bei schwerer Psoriasis [2].

3.2 Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Sawyer L et al., 2017 [34].

The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis

Fragestellung

To evaluate the relative efficacy of brodalumab compared with approved biologic therapies and apremilast for moderate-to-severe psoriasis.

Methodik

Population:

- adult patients with moderate-to severe chronic plaque-type psoriasis.

Intervention:

- adalimumab, apremilast, brodalumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab, and ustekinumab

Komparator:

- any comparator, including placebo and unlicensed doses of biological and non-biological systemic therapies

Endpunkte:

- The outcome of interest was the proportion of patients achieving 50, 75, 90, and 100% improvements in PASI score at the end of the induction period (PASI 50, PASI 75, PASI 90, and PASI 100)

Recherche/Suchzeitraum:

- 08/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodological quality of included studies was assessed and documented using the concise critical appraisal checklists provided by NICE in the Single Technology Appraisal user guide

Ergebnisse

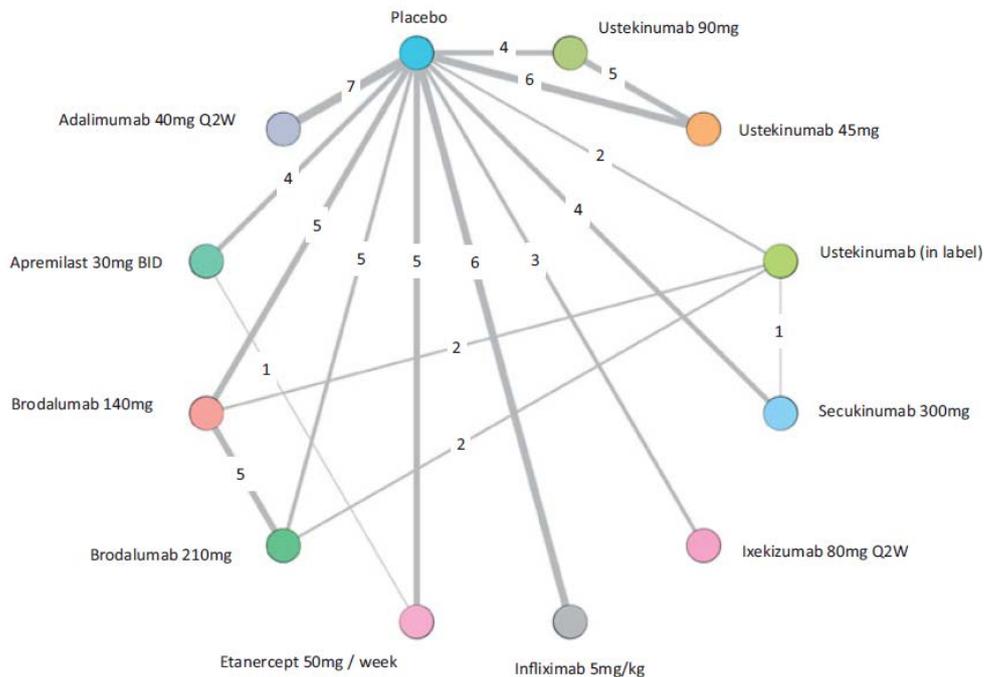
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 62 (54 RCTs)

Qualität der Studien:

- k.A.

Studienergebnisse:



Evidence network for base-case analysis of PASI response. Lines connecting therapies represent direct comparisons observed in a clinical trial; the numbers and thickness of the line represent how many trials measured the contrast.

- at every level of PASI response, ixekizumab 80mg Q2W and brodalumab 210mg Q2W were found to be the most effective therapies in the network, followed by secukinumab 300mg and infliximab 5 mg/kg.
- Brodalumab 210mg Q2W was significantly more efficacious than adalimumab 40mg Q2W, apremilast 30mg twice daily (BID), brodalumab 140mg Q2W, etanercept 50mg per week (QW), and ustekinumab (45 mg, 90 mg, and weight-based dosing) and was also significantly more efficacious than infliximab 5 mg/kg and secukinumab 300mg when controlling for cross-trial variation in placebo responses.
- Based on PASI 100 response, the most efficacious therapies were brodalumab 210mg every two weeks (Q2W) and ixekizumab
- Brodalumab 210mg Q2W was significantly more efficacious than adalimumab, apremilast, brodalumab 140mg Q2W, etanercept, infliximab, secukinumab, and ustekinumab
- Results were consistent for PASI 50, 75, and 90 outcomes and all sensitivity analyses

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings are consistent with pivotal trials which indicate that high levels of complete clearance can be achieved with brodalumab. Based on existing evidence, induction-phase efficacy of brodalumab is similar to ixekizumab and superior to other approved therapies, including anti-TNFs, apremilast, secukinumab, and ustekinumab.

Jabbar-Lopez ZK et al., 2017 [26].**Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis****Fragestellung**

We conducted a systematic review to examine the efficacy and tolerability of biologic therapies for psoriasis in accordance with the PRISMA-NMA statement.

MethodikPopulation:

- patients with moderate-severe chronic plaque psoriasis

Intervention:

- adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, ustekinumab, and secukinumab

Komparator:

- any of the listed biologic therapies above, placebo or methotrexate

Endpunkte:

- clear/nearly clear (minimal residual activity/PASI > 90/0 or 1 on physician's global assessment) and mean change in DLQI. PASI 75 was considered "important" rather than "critical." The primary safety outcome was tolerability, measured by withdrawal due to adverse events, and this was also considered "important."

Recherche/Suchzeitraum:

- siehe Appendix 3

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 41 RCTs/20,561 patients

Qualität der Studien:

- k.A. im VT

Studienergebnisse:*Efficacy of biologic treatments at 12 to 16 weeks:*

- All biologic therapies and methotrexate had statistically significant increased odds of clear/nearly clear, PASI 75, and mean change in DLQI compared with placebo at 12 to 16 weeks

Tolerability of biologic treatments at 12 to 16 weeks:

- statistically significant increased odds of withdrawal due to adverse events with infliximab or ixekizumab compared with placebo

- Compared with etanercept, infliximab was associated with statistically significant increased odds of withdrawal due to adverse events.
- Ixekizumab was associated with higher odds of withdrawal compared with adalimumab, ustekinumab, and secukinumab

Anmerkung/Fazit der Autoren

Trial performance may not equate to real-world performance, and so results need to be considered alongside real-world, long-term safety and effectiveness data. These data suggest that it is possible to discriminate between biologics to inform clinical practice and decision making.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2017 [2]:

Ixekizumab: Treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy

Fragestellung

To perform a systematic review of the beneficial and harmful effects of ixekizumab given by SC injection for the treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy.

Methodik

Population:

- Adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy

Intervention:

- Ixekizumab 160 mg subcutaneous (SC) injection at week 0; followed by 80 mg SC at weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12; followed by 80 mg SC every 4 weeks

Komparator:

- Traditional systemic drugs: Methotrexate, cyclosporine, acitretin, apremilast; Biologic drugs targeting TNF-alpha: Adalimumab, etanercept, infliximab; Biologic drugs targeting interleukin: Ustekinumab, secukinumab

Endpunkte:

- Key efficacy outcomes: Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response; Health-related quality of life and functional outcomes (e.g., Dermatology Life Quality Index [DLQI]); Physician Global Assessment (PGA)

Harms outcomes:

- Mortality, SAEs, AEs, WDAEs

Notable harms, including but not limited to:

- Infections
- injection-site reactions

- serious hypersensitivity reactions
- major cardiovascular events

Recherche/Suchzeitraum:

- search was completed on 04/2016; Update: 09/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- k.A.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs/ UNCOVER-1 (n = 1,296); UNCOVER-2 (n = 1,224); UNCOVER-3 (n = 1,346).

Qualität der Studien:

- k.A.

Studienergebnisse:

Physician global assessment:

- At the end of the DB induction period (week 12), the proportions of patients achieving this primary outcome were statistically significantly higher with ixekizumab compared with placebo in all three trials (P < 0.001).
- In addition, ixekizumab was also statistically significantly superior to etanercept on this same outcome after 12 weeks of treatment in UNCOVER-2 and UNCOVER-3 (P < 0.001).

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

- At the end of the DB induction period (week 12), the proportions of patients achieving this primary outcome were statistically significantly higher with ixekizumab compared with placebo in all three trials (P < 0.001).
- In addition, ixekizumab was also statistically significantly superior to etanercept on this same outcome after 12 weeks of treatment in UNCOVER-2 and UNCOVER-3 (P < 0.001).

Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes:

- ixekizumab was associated with a statistically significant and clinically meaningful benefit on HRQoL and function compared with placebo, as measured by the change from baseline in DLQI total score and SF-36 physical and mental component summary scores at week 12 (P < 0.001 for all analyses).
- In addition, results from UNCOVER-2 and UNCOVER-3 indicated that ixekizumab was statistically significantly superior to etanercept, as measured by the change from baseline in DLQI total score (P < 0.001) and SF-36 mental summary score (P ≤ 0.002); ixekizumab was also associated with an increased change from baseline in the SF-36 physical component summary score compared with etanercept, but statistical significance was reached only in UNCOVER-2 (P < 0.001).

	UNCOVER-1		UNCOVER-2			UNCOVER-3		
	Ixekizumab n = 433	PL n = 431	Ixekizumab n = 351	PL n = 168	Etanercept n = 358	Ixekizumab n = 385	PL n = 193	Etanercept n = 382
Co-Primary Outcomes in the Included Studies								
Proportions of Patients with sPGA Score of 0 or 1 at Week 12 (≥ 2-Point Improvement from Baseline)								
n (%)	354 (82)	14 (3)	292 (83)	4 (2)	129 (36)	310 (81)	13 (7)	159 (42)
P value vs. PL	P < 0.001		P < 0.001			P < 0.001		
P value vs. ETA	—		P < 0.001			P < 0.001		
Non-Inferiority and Superiority Analyses to Etanercept — Fixed Margin^a								
Difference	—		47%			39%		
2-sided 97.5% CI	—		(40% to 54%)			(32% to 46%)		
Proportions of Patients Achieving ≥ PASI 75 at Week 12								
n (%)	386 (89)	17 (4)	315 (90)	4 (2)	149 (42)	336 (87)	14 (7)	204 (53)

	UNCOVER-1		UNCOVER-2			UNCOVER-3		
	Ixekizumab n = 433	PL n = 431	Ixekizumab n = 351	PL n = 168	Etanercept n = 358	Ixekizumab n = 385	PL n = 193	Etanercept n = 382
P value vs. PL	P < 0.001		P < 0.001			P < 0.001		
P value vs. ETA	—		P < 0.001			P < 0.001		
Non-Inferiority and Superiority Analyses to Etanercept — Fixed Margin^a								
Difference	—		48%			34%		
2-sided 97.5% CI	—		(41% to 55%)			(27% to 41%)		
Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes								
DLQI Total Score								
<i>Baseline Values</i>								
Mean (SD)	13 (7.0)	13 (7.1)	12 (6.9)	13 (7.2)	13 (7.0)	12 (6.9)	13 (7.0)	12 (6.8)
<i>Change from Baseline at Week 12</i>								
LS mean (SE)	-11 (0.3)	-1 (0.3)	-10 (0.3)	-2 (0.4)	-8 (0.3)	-10 (0.2)	-2 (0.3)	-8 (0.2)
Difference vs. PL (95% CI); P value	-10 (-11 to -9); P < 0.001		-8 (-9 to -8); P < 0.001			-8 (-9 to -8); P < 0.001		
Difference vs. ETA (95% CI); P value	—		-3 (-3 to -2); P < 0.001			-2 (-3 to -2); P < 0.001		
SF-36 Physical Summary Score								
<i>Baseline Values</i>								
Mean (SD)	47 (9.1)	47 (9.8)	48 (9.0)	48 (9.5)	48 (9.1)	48 (8.8)	47 (9.5)	49 (8.5)
<i>Change from Baseline at Week 12</i>								
LS mean (SE)	4.3 (0.38)	-0.2 (0.40)	3.8 (0.36)	-0.4 (0.51)	2.5 (0.36)	4.1 (0.35)	-0.3 (0.50)	3.1 (0.35)
P value vs. PL	P < 0.001		P < 0.001			P < 0.001		
P value vs. ETA	—		P = 0.013			P = 0.093		
SF-36 Mental Summary Score								
<i>Baseline Values</i>								
Mean (SD)	48 (11.5)	49 (11.2)	48 (11.7)	48 (10.6)	49 (10.7)	48 (11.4)	47 (11.6)	48 (11.7)
<i>Change from Baseline at Week 12</i>								
LS mean (SE)	4.2 (0.44)	0.7 (0.46)	4.5 (0.40)	-0.1 (0.58)	2.5 (0.40)	4.3 (0.40)	1.1 (0.57)	2.6 (0.40)
P value vs. PL	P < 0.001		P < 0.001			P < 0.001		
P value vs. ETA	—		P < 0.001			P = 0.002		

I = confidence interval; ETA = etanercept; LS = least squares; PL = placebo; SE = standard error; vs. = versus. Note: The ITT population is reported. ^a Non-inferiority margin = -12%; superiority margin = 0%.

3.7.1 Adverse events

- After 12 weeks of treatment, the proportions of patients receiving ixekizumab and experiencing AEs were higher than those in patients receiving placebo in UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3.

- However, the proportions of patients with AEs were similar between patients receiving ixekizumab and those receiving etanercept in UNCOVER-2 and UNCOVER-3.
- The most common AEs reported with ixekizumab across the included studies (< 12% in each treatment group) included nasopharyngitis, injection-site reaction, upper respiratory tract infection, headache, and injection-site erythema.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of three DB RCTs — UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3 — are consistent with the conclusion that ixekizumab is superior to placebo in allowing patients with moderate to severe plaque psoriasis to achieve at least a two-point improvement in the static PGA with achievement of a score of 0 or 1, and at least a PASI 75 score after 12 weeks of treatment. Ixekizumab was associated with statistically significant and clinically meaningful improvements in HRQoL and function compared with placebo and etanercept in each of the three included studies, based on the DLQI. Overall, similar findings were observed for the effects of ixekizumab on HRQoL using the SF-36. The results of UNCOVER-2 and UNCOVER-3 demonstrated that ixekizumab is superior to etanercept for the aforementioned outcomes. The safety profile of ixekizumab is similar to that of etanercept, and ixekizumab was not associated with any major harms at week 12 in the overall population or at week 60 in a small population consisting of patients who were ixekizumab responders at week 12.

De Carvalho AV et al., 2017 [3].

Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Fragestellung

What is the efficacy, measured by the improvement of 75% over baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI), of biologic and small molecule inhibitor drugs for moderate to severe psoriasis patients when compared to placebo?

Methodik

Population:

- moderate to severe psoriasis patients

Intervention:

- biologic and small molecule inhibitor drugs

Komparator:

- nicht präspezifiziert

Endpunkt:

- PASI 75

Recherche/Suchzeitraum:

- 07/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- This systematic review and meta-analysis was conducted using the recommendations of the Cochrane Initiative, and reported using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement.
- Heterogenitätsanalysen: assessed using the Q-test and I², a random-effects model used
- Publication bias: funnel plot and Egger's test used

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 40/22 884 (providing 56 comparisons of 11 different interventions)

Qualität der Studien:

- Risk of bias assessment showed a small percentage of high risk of bias categorization among the included studies.
- On the other hand, 50% of the studies did not explicitly disclose the random sequence generation or allocation concealment (selection bias) well enough, although being categorized as having an unclear risk of bias.

Studienergebnisse:

- medications studied: adalimumab, apremilast, brodalumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab, tofacitinib and ustekinumab
- 6 studies used a 10-week endpoint, 6 used a 16-week endpoint, and 28 used a 12-week endpoint
- primary endpoints for outcomes assessment were correlated with the induction period of the drugs and can be considered short-term therapy
- all studies shared similar inclusion criteria and baseline characteristics
- risk of bias assessment showed that high risk of bias was low among the studies
- The overall pooled effect favored biologics and small molecule inhibitors over placebo (risk difference [RD] 0.59, 95% confidence interval [CI] 0.58–0.60).
 - Ixekizumab at a dose of 160 mg on week 0 and then every 2 weeks (RD 0.84, 95% CI 0.81–0.88),
 - brodalumab 210 mg (RD 0.79, 95% CI 0.76–0.82),
 - infliximab 5 mg/kg (RD 0.76, 95% CI 0.73–0.79), and
 - secukinumab 300 mg (RD 0.76, 95% CI 0.71–0.81) showed a greater chance of response (PASI 75) when compared with placebo.
- Details siehe Abbildung 1 im Anhang

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Anti-tumor necrosis factor and anti-interleukin (IL)-12/23 have been shown to be effective in treating patients with moderate to severe psoriasis.
- Anti-IL-17 drugs showed an equal or greater chance of leading patients to a 75% improvement when compared with other biologics/small molecule inhibitors.

- Ixekizumab showed higher efficacy among FDA approved drugs when a 90 or 100% improvement over the baseline Psoriasis Area and Severity Index was analyzed.

Kommentare zum Review

- einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen
- Funding None.
- Conflict of interest André Vicente Esteves de Carvalho has received research support and is a speaker/advisory board program participant receiving honoraria for Abvie, Jansen, Novartis and Leo Pharma. Rodrigo Pereira Duquia, Bernardo Lessa Horta and Renan Rangel Bonamigo have no conflicts of interest.
- Head-to-head studies without a placebo arm were excluded from the analysis, and studies that evaluated the improvement of psoriatic arthritis as a primary outcome were also excluded.

Nast A et al., 2015 [31].

Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

The aim of this systematic review is to provide a comprehensive overview about evidence on the efficacy and/or safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in long-term therapy in adult patients based on randomized controlled trials (RCTs)

Methodik

Population:

- adults suffering from moderate-to-severe plaque-type psoriasis

Intervention:

- acitretin, adalimumab, apremilast, CSA, etanercept, fumaric acid ester, infliximab, MTX, secukinumab, or ustekinumab

Komparator:

- placebo, another included active treatment, or combination of two included treatments

Endpunkte:

- PASI 75 (primary), PASI 90, PGA 'clear/almost clear', reduction in mean DLQI, patients with at least one AE, patients with at least one SAE, and withdrawal due to AE

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 01/ 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- quality of evidence was assessed using GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

- Heterogenitätsanalysen: Inconsistencies quantified using the I2 test; if heterogeneity among studies was substantial (Higgins and Green, 2011), results were not pooled but presented individually
- Publication Bias: funnel plots or statistical tests

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25/11 279

Qualität der Studien:

- The quality of the evidence for all results was low.

Studienergebnisse:

- likelihood of publication bias was graded as 'undetected' for each outcome, although no analysis for asymmetry could be carried out due to the small number of included studies for each comparison
- risk of bias among the included studies partly heterogeneous, overall quality of evidence for efficacy endpoints low to high, for safety outcome moderate to low
- ten placebo-controlled trials, 11 trials with placebo and active treatment as control, and four trials with at least one active treatment as control
- study sample size varied from 48 to 1 306
- 31 % of all study subjects were female
- all included trials performed intention-to-treat analysis
- no studies available investigating fumaric acid esters and cyclosporine A (CsA) in long-term treatment
- long-term data of direct comparisons of systemic therapies of up to 24 weeks were available for etanercept, infliximab, secukinumab, methotrexate (MTX), and acitretin
- one included head-to-head trial reporting efficacy data beyond 28 weeks of treatment for the comparison with etanercept and secukinumab

PASI 75. (siehe Anhang, Fig 2) All biologics and apremilast showed superior efficacy compared with placebo with respect to their PASI 75 response

pooled risk ratio (RR) vs. placebo for

- infliximab: 13.07 (95% CI): 8.60, 19.87, $I^2=0\%$)
- secukinumab: 11.97 (95% CI: 8.83, 16.23, $I^2=0\%$)
- ustekinumab: 11.39 (95% CI: 8.94, 14.51, $I^2=0\%$),
- adalimumab: 8.92 (95% CI: 6.33, 12.57, $I^2=8\%$),
- etanercept: 8.39 (95% CI: 6.74, 10.45, $I^2=0\%$)
- apremilast: 5.83 (95% CI: 2.58, 13.17) with low quality of evidence.

PASI 90:

comparison with placebo at weeks 24–28:

- secukinumab (RR 40.15 (95% CI: 20.97, 76.89), $I^2=0\%$)
- ustekinumab (RR 31.63 (95% CI: 19.43, 51.51), $I^2=0\%$)

- infliximab (RR 31.00 (95% CI: 13.45, 71.46), $I^2=0\%$)
- adalimumab (RR 23.17 (95% CI: 12.51, 42.91), $I^2 = 0\%$)
- etanercept (RR 19.14 (95%CI: 11.59, 31.60), $I^2=0\%$)
- apremilast (RR 13.00 (95% CI: 1.74, 97.25)) with low quality of evidence.

PGA:

PGA (Physician Global Assessment) 'clear/almost clear', the biologics and apremilast are superior to placebo.

- Infliximab: 13.13 (95% CI: 8.45, 20.38, $I^2= 0$),
- Ustekinumab: 9.91 (95% CI: 7.76, 12.66, $I^2=0$),
- Secukinumab: 9.84 (95% CI: 7.25, 13.36, $I^2= 0\%$),
- Adalimumab: 8.06 (95% CI: 5.89, 11.04, $I^2=0$),
- Etanercept: 7.16 (95% CI: 5.35, 9.57, $I^2=0$),
- Apremilast: 5.00 (95% CI: 2.19, 11.41)
- All results have been assigned a low quality of evidence.

DLQI:

- Absolute reduction in mean DLQI with a mean difference (MD) in absolute reduction in mean DLQI:
- infliximab is statistically significantly superior to placebo in long-term treatment (high quality): 9.80 (95% CI: 8.19, 11.41),
- adalimumab 80 mg every other week (MD 5.70 (95% CI: 3.13, 8.27), moderate quality)
- adalimumab with a loading dose of 80 mg and following 40 mg every other week (MD 4.20 (95% CI: 1.54, 6.86), low quality)
- adalimumab 40 mg every other week (MD 3.30 (95% CI: 0.56, 6.04), low quality)

Ergebnisdarstellung

- likelihood of publication bias was graded as 'undetected' for each outcome, although no analysis for asymmetry could be carried out due to the small number of included studies for each comparison
- risk of bias among the included studies partly heterogeneous, overall quality of evidence for efficacy endpoints low to high, for safety outcome moderate to low
- ten placebo-controlled trials, 11 trials with placebo and active treatment as control, and four trials with at least one active treatment as control
- study sample size varied from 48 to 1 306
- 31 % of all study subjects were female
- all included trials performed intention-to-treat analysis
- no studies available investigating fumaric acid esters and cyclosporine A (CsA) in long-term treatment
- long-term data of direct comparisons of systemic therapies of up to 24 weeks were available for etanercept, infliximab, secukinumab, methotrexate (MTX), and acitretin
- one included head-to-head trial reporting efficacy data beyond 28 weeks of treatment for the comparison with etanercept and secukinumab

PASI 75. (siehe Anhang, Fig 2) All biologics and apremilast showed superior efficacy compared with placebo with respect to their PASI 75 response

pooled risk ratio (RR) vs. placebo for

- infliximab: 13.07 (95% CI): 8.60, 19.87, $I^2=0\%$)
- secukinumab: 11.97 (95% CI: 8.83, 16.23, $I^2=0\%$)
- ustekinumab: 11.39 (95% CI: 8.94, 14.51, $I^2=0\%$),
- adalimumab: 8.92 (95% CI: 6.33, 12.57, $I^2=8\%$),
- etanercept: 8.39 (95% CI: 6.74, 10.45, $I^2=0\%$)
- apremilast: 5.83 (95% CI: 2.58, 13.17) with low quality of evidence.

PASI 90:

comparison with placebo at weeks 24–28:

- secukinumab (RR 40.15 (95% CI: 20.97, 76.89), $I^2=0\%$)
- ustekinumab (RR 31.63 (95% CI: 19.43, 51.51), $I^2=0\%$)
- infliximab (RR 31.00 (95% CI: 13.45, 71.46), $I^2=0\%$)
- adalimumab (RR 23.17 (95% CI: 12.51, 42.91), $I^2 = 0\%$)
- etanercept (RR 19.14 (95%CI: 11.59, 31.60), $I^2=0\%$)
- apremilast (RR 13.00 (95% CI: 1.74, 97.25)) with low quality of evidence.

PGA:

PGA (Physician Global Assessment) 'clear/almost clear', the biologics and apremilast are superior to placebo.

- Infliximab: 13.13 (95% CI: 8.45, 20.38, $I^2= 0$),
- Ustekinumab: 9.91 (95% CI: 7.76, 12.66, $I^2=0$),
- Secukinumab: 9.84 (95% CI: 7.25, 13.36, $I^2= 0\%$),
- Adalimumab: 8.06 (95% CI: 5.89, 11.04, $I^2=0$),
- Etanercept: 7.16 (95% CI: 5.35, 9.57, $I^2=0$),
- Apremilast: 5.00 (95% CI: 2.19, 11.41)

All results have been assigned a low quality of evidence.

DLQI:

Absolute reduction in mean DLQI with a mean difference (MD) in absolute reduction in mean DLQI:

- infliximab is statistically significantly superior to placebo in long-term treatment (high quality): 9.80 (95% CI: 8.19, 11.41),
- adalimumab 80 mg every other week (MD 5.70 (95% CI: 3.13, 8.27), moderate quality)
- adalimumab with a loading dose of 80 mg and following 40 mg every other week (MD 4.20 (95% CI: 1.54, 6.86), low quality)
- adalimumab 40 mg every other week (MD 3.30 (95% CI: 0.56, 6.04), low quality)

Percentage reduction in mean DLQI.

- Etanercept 50 mg twice weekly (b.i.w.) superior vs placebo in longterm treatment with an MD 57.00 (95% CI: 38.52, 75.48, high quality)

Safety

Patients with at least one AE

- No differences were found between adalimumab and placebo and between infliximab and placebo

Patients with at least one SAE

- Compared with placebo, no differences in the risks of SAE were shown for adalimumab, etanercept 50 mg once weekly (q.w.) and infliximab

Withdrawal due to AE

- In comparison with placebo, no statistically significant differences in withdrawal due to AE for adalimumab, and infliximab

Head to Head comparisons:

Acitretin 0.4 mg kg⁻¹ once daily (q.d.) versus etanercept 25 mg b.i.w.:

- no statistically significant differences were found between acitretin and etanercept with respect to PASI 75 and the number of patients with at least one AE

Acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. versus combination of acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. and etanercept 25 mg q.w.:

- No differences were found between acitretin monotherapy and acitretin in combination with etanercept with respect to PASI 75 and in the number of patients with at least one AE

Etanercept 25 mg b.i.w. versus combination of acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. and etanercept 25 mg q.w.:

- There are no differences in PASI 75 response between etanercept combined with acitretin and etanercept monotherapy after long-term treatment period. With respect to the number of patients with at least one AE, it is uncertain whether there is any difference (RR 0.28 (95% CI: 0.01, 6.38)). The quality of evidence is very low for both outcomes

Etanercept 50 mg b.i.w. for 12 weeks followed by 50 mg kg⁻¹ q.w. versus combination of etanercept 50 mg b.i.w./q.w. and MTX 7.5–15 mg q.w.:

- statistically significant differences with a small effect were observed in favor of the combination etanercept/MTX based on PASI 75 (RR 0.78 (95% CI: 0.69, 0.88), low quality), PASI 90 (RR 0.64 (95% CI: 0.51, 0.78), moderate quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.76 (95% CI: 0.66, 0.88), low quality). In contrast, a slightly increased risk for the occurrence of at least one AE was seen with the combination (RR 0.80 (95% CI: 0.70, 0.91), moderate quality), no statistically significant difference was found for the number of patients with at least one SAE

Etanercept 50 mg b.i.w. versus infliximab 5mg kg⁻¹:

- After long-term treatment, etanercept was inferior to infliximab based on PASI 75 (RR 0.48 (95% CI: 0.26, 0.89), moderate quality)

Etanercept 50 mg b.i.w./q.w. versus secukinumab 150–300 mg monthly.:

- small statistically significant differences in favor of secukinumab 150 mg based on PASI 75 (RR 0.80 (95% CI: 0.72, 0.89), moderate quality), PASI 90 (RR 0.67 (95% CI: 0.57, 0.79), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.74 (95% CI: 0.64, 0.86), moderate quality)
- Secukinumab 300 mg is superior to etanercept based on PASI 75 (RR 0.72 (95% CI: 0.65, 0.79), moderate quality), PASI 90 (RR 0.54 (95% CI: 0.46, 0.63), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.61 (95% CI: 0.53, 0.69), high quality) (Langley et al., 2014).

MTX 15–20 mg q.w. versus infliximab 5mg kg⁻¹:

- MTX is inferior to infliximab in long-term treatment based on PASI 75 (RR 0.40 (95% CI: 0.33, 0.49)), PASI 90 (RR 0.29 (95% CI: 0.21, 0.41)), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.38 (95% CI: 0.31, 0.48), moderate quality for all outcomes)
- With respect to quality of life, MTX and infliximab showed a percentage reduction in DLQI of 62% and 84%, respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- From the available evidence, infliximab, secukinumab, and ustekinumab are the most efficacious long-term treatments. Data on conventionals are insufficient.
- Based on low quality of evidence, all biologics and apremilast have been shown to be clinically effective in long-term therapy compared with placebo. Patient relevant outcomes support this finding with high to low quality of evidence. With respect to the addressed safety outcomes, none of the results showed a statistically significant difference for adalimumab, etanercept, or infliximab compared with placebo. However, a trend of a less favorable safety profile of infliximab over placebo can be assumed from these data.
- For secukinumab, ustekinumab, and apremilast, no data for the selected safety outcomes were available.
- Head-to-head trials allow a much better direct comparison of efficacy and safety. However, the number of direct longterm comparisons is limited. With respect to efficacy, based on PASI 75, superiority of secukinumab over etanercept, of infliximab over MTX (dosages of 15–20 mg), and of infliximab over etanercept was shown in head-to-head trials of at least 24 weeks (moderate quality of evidence).
- In head-to-head comparisons, the combination of etanercept plus methotrexate has been found to be superior to etanercept monotherapy with a low to moderate quality of evidence. This effect was accompanied by a slight increase in AEs. Acitretin as a combination partner to etanercept low dose was shown to have some dose sparing potential compared with monotherapy with high-dose etanercept.

Kommentare zum Review

- Nast has received honoraria for CME certified educational talks that received direct or indirect sponsoring from Abbott (now AbbVie) and Pfizer. The Division of Evidence-Based Medicine has received research grants from Pfizer. No other disclosures were reported.
- This review was accomplished during the update of the European psoriasis guidelines, which was supported financially by the European Dermatology Forum (EDF). There was

no funding for the work on this manuscript itself. The EDF had no role in design and conduct of the study.

- Großteil der Studien stoppten Placeboarm nach Induktionsphase (16 Wochen). 3 Studien lieferten Daten zu Patienten unter Placebo bis zu Woche 24, die dann als Vergleich für alle aktiven Substanzen herangezogen wurden (Imputation der Placebodaten in Großteil der Studien durch Ersetzen der „fehlenden“ Werte durch das mittlere Ansprechen in den Placeboarmen der 3 relevanten Studien).
- Das Verzerrungspotential ist dadurch groß, da keine echte Randomisierung gegeben ist.

Liu Y et al., 2014 [27].

Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of ustekinumab in the therapy of plaque psoriasis.

MethodikPopulation:

- patients with plaque psoriasis

Intervention:

- ustekinumab

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt: PASI 75 response rate at the week 12
- sekundärer Endpunkt: adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 11/2013 in Cochrane Central Register of controlled trials, MEDLINE, PubMed

Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed by the Jadad scale
- Heterogenitätsanalysen: assessed using Chi-square (χ^2) test with significance level set at $P < 0.1$, meta-analysis done using fixed or random effect model
- Publication Bias: Funnel graph

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 6 studies (ustekinumab: n = 1012 patients; placebo: n = 985 patients)

Qualität der Studien:

- only high quality studies (Jadad score 5) included

Studienergebnisse:

- no significant differences of the baseline comparison before treatment including number of cases, age, sex distribution, duration of psoriasis, average PASI score, proportion of psoriatic arthritis (P=0.528, 0.670, 0.283, 0.574, 0.117, 0.872 respectively, all P>0.05).

Ustekinumab 45 mg vs. placebo (6 studies):

- using a random-effect model (I² = 57%, p = 0.04)
- RR = 13.76 and 95% CI [8.37, 22.60]
- ustekinumab 45 mg group could get better therapeutic effect compared with the placebo group (P<0.00001)

Quellen:

7. Igarashi A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol 2012; 39: 242-52.

10. Krueger GG, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 2007; 356: 580-92.

11. Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008; 371: 1665-74.

12. Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008; 371: 1675-84.

13. Tsai TF, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo- controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci 2011; 63: 154-63.

14. Zhu X, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol 2013; 12: 166-74.

Adverse events:

- headache, upper respiratory tract infection, and nasopharyngitis mentioned as adverse events
- no significant differences in the adverse effects of headache (P=0.17), upper respiratory tract infection (P=0.51), nasopharyngitis (P=0.19) between ustekinumab 45 mg group and the placebo group (fixed-effect models, I² = 0%)
- infection in ustekinumab 45 mg group significantly higher than the placebo group (p = 0.02; RR = 1,02 and 95% CI [1,03 – 1,40])
- serious infection, cardiovascular events, and malignant tumors mentioned as serious adverse effects with no significant differences between the groups
- From the funnel plot, we found that there was no publication bias in the 6 randomized control trials

Anmerkung/Fazit der Autoren

Ustekinumab is an effective and safe therapeutic method for plaque psoriasis. However, further longer time analysis of safety is needed.

Kommentare zum Review

- Informationen zur Finanzierung und zu Interessenkonflikten fehlen

- Informationen zu 90mg nicht dargestellt wegen fehlender Zulassung

Meng Y et al., 2014 [28].

Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis

Fragestellung

To systematically evaluate the efficacy and safety of ustekinumab versus placebo for psoriasis.

MethodikPopulation:

- patients with psoriasis

Intervention:

- ustekinumab (45 and 90 mg)

Komparator:

- Exclusion criteria for controls included systemic use of corticosteroids, immune-suppressants or agents specifically targeting IL-12 or IL-23 with a withdrawal time of < 2 weeks.

Endpunkte:

- primary: Psoriasis Area and Severity Index (improvement of 50%, 75% and 90% - PASI50, PASI75 and PASI90), Physician's Global Assessment (PGA, judged as clear "no effect on the patient's life" according to the scoring system for psoriasis) and Dermatology Life Quality Index (DLQI, 0 or 1 meant no effect on the patient's life)
- secondary: adverse events (AEs), serious AEs (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1990 to 08/2013

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE used to evaluate quality of evidence
- Heterogenitätsanalysen: evaluated with I2 statistic; values of 25%, 50% and 75% defined as low, moderate and high estimates; when significant I2 (> 50%) indicated heterogeneity between studies, the random effects model used for meta-analysis; otherwise, the fixed effects model used
- Publication Bias: Begg funnel plot and the Egger test

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 9 studies/11 381 patients

Qualität der Studien:

- Most of the included studies were of high methodological quality

- 'Randomization' was mentioned by all nine studies, all of them described the methods in detail, and there was a low risk of selection bias
- None of the studies mentioned allocation concealment
- Blinding of key study personnel (patients, investigators, assessors) was used in all studies
- Withdrawals and loss to follow-up were reported in all nine studies, and three of the trials^{17,19,20} reported an intention-to-treat analysis

Studienergebnisse:

- no evidence of publication bias for the analyses of effects according to PASI, PGA and DLQI of 0 or 1

Quality assessment of the included studies

- all studies were of high methodological quality
- three of the trials reported an intention-to-treat analysis
- follow-up varied from 12 weeks to 5 years
- all studies supported by the same company (Centocor Ortho Biotech Inc.), potential risk of selective reporting bias
- no obvious imbalances in baseline data

PASI50 (three studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- PASI50 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 7.59, 95% CI 5.66–10.17, $P << 0.001$; RR = 8.22, 95% CI 5.93–11.39, $P << 0.001$, respectively)
- no significant difference in PASI50 between the two doses

PASI75 (five studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- PASI75 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 18.28, 95% CI 12.76–26.17, $P << 0.001$; RR = 20.21, 95% CI 13.85–29.49, $P << 0.001$ respectively)
- no significant difference in PASI75 between the two doses

PASI90 (three studies) at the end of 12 weeks of treatment

- PASI90 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 21.51, 95% CI 10.22–45.28, $P << 0.001$; RR = 18.77, 95% CI 8.38–42.04, $P << 0.001$, respectively)
- no significant difference in PASI90 between the two doses

PGA (four studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- PGA score higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 64.90, 95% CI 18.69–225.33, $P < 0.001$; RR = 85.78, 95% CI 21.35–344.63, $P << 0.001$) respectively
- no significant difference in PGA between the two doses

DLQI of 0 or 1 (four studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- number of patients achieving DLQI of 0 or 1 higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 12.66, 95% CI 8.86–18.10, $P \ll 0.001$; RR = 12.87, 95% CI 9.01–18.40, $P \ll 0.001$, respectively)
- no significant difference between the two doses

AEs (six studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- AEs higher for ustekinumab 45 mg than for placebo
- included headache and back pain
- no obvious difference between the ustekinumab and placebo groups in the incidence of AEs over 5 years (one study)

SAEs (six studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no significant difference between the ustekinumab 45 mg group and the placebo group
- no obvious difference between the ustekinumab and placebo groups in the incidence of SAEs over 5 years (one study)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results indicate that ustekinumab is safe for patients with moderate to severe plaque psoriasis over a period of 5 years, and it is effective after 12 weeks. There was no significant superiority in efficacy between the 45 mg and 90 mg doses for short-term therapy. Results of the long-term safety evaluation are consistent with short-term reports of ustekinumab safety. More long-term studies and RCTs are needed to validate these results.

Kommentare zum Review

- Zulassung empfiehlt die Dosierung von 45mg, 90mg bei Menschen ab 100kg KG möglich
- the authors declare that they have no conflicts of interest
- supported by the Funds for Guangxi Zhuang Autonomous Region Science And Technology Hall (grant no. 1140003B-86)

3.4 Leitlinien

Nast A et al., 2017 [29].

S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017

Siehe auch Nast A et al., 2017 [30]

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis vulgaris zur Verfügung zu stellen. Dabei bezieht sich die Leitlinie auf die Induktionstherapie der leichten bis schweren Psoriasis vulgaris der männlichen und weiblichen Erwachsenen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

Bei der Darstellung der Therapien wurde eine bewusste Beschränkung auf die aus der Sicht der Experten der Leitliniengruppe besonders relevanten Aspekte vorgenommen. Aspekte, die nicht speziell für eine bestimmte Intervention von Bedeutung sind, sondern der allgemeinen ärztlichen Sorgfaltspflicht entsprechen, wie das Prüfen von Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber bestimmten Arzneimitteln, der Ausschluss von Gegenanzeigen u. a., wurden nicht einzeln aufgeführt, sondern als Teil der ärztlichen Sorgfaltspflicht vorausgesetzt.

Die aktuelle Fassung hat eine Gültigkeit bis zum 31. Dezember 2020.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2016
- Die aktuelle Fassung hat eine Gültigkeit bis zum 31. Dezember 2020.

LoE und GoR:

- Die im Text formulierten Empfehlungen werden bei ausgewählten Schlüsselempfehlungen grafisch durch die Darstellung der Stärke der Therapieempfehlung unterstützt. Zur Vereinheitlichung und Standardisierung der Empfehlungen wurden folgende Standardformulierungen verwendet:
- ↑↑ wird empfohlen (starke Empfehlung für eine Maßnahme)
- ↑ kann empfohlen werden (Empfehlung für eine Maßnahme)
- → kann erwogen werden (offene Empfehlung)
- ↓ kann nicht empfohlen werden (Empfehlung gegen eine Maßnahme)

Sonstige methodische Hinweise

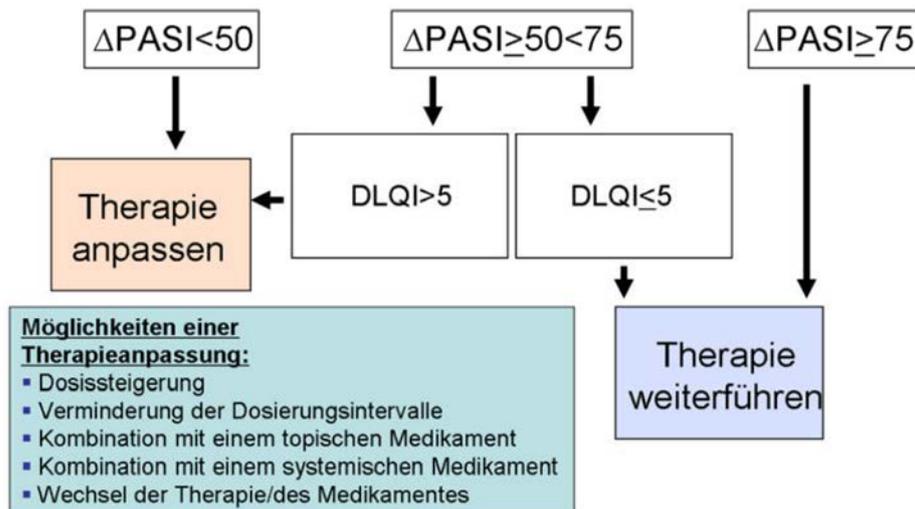
/

Empfehlungen

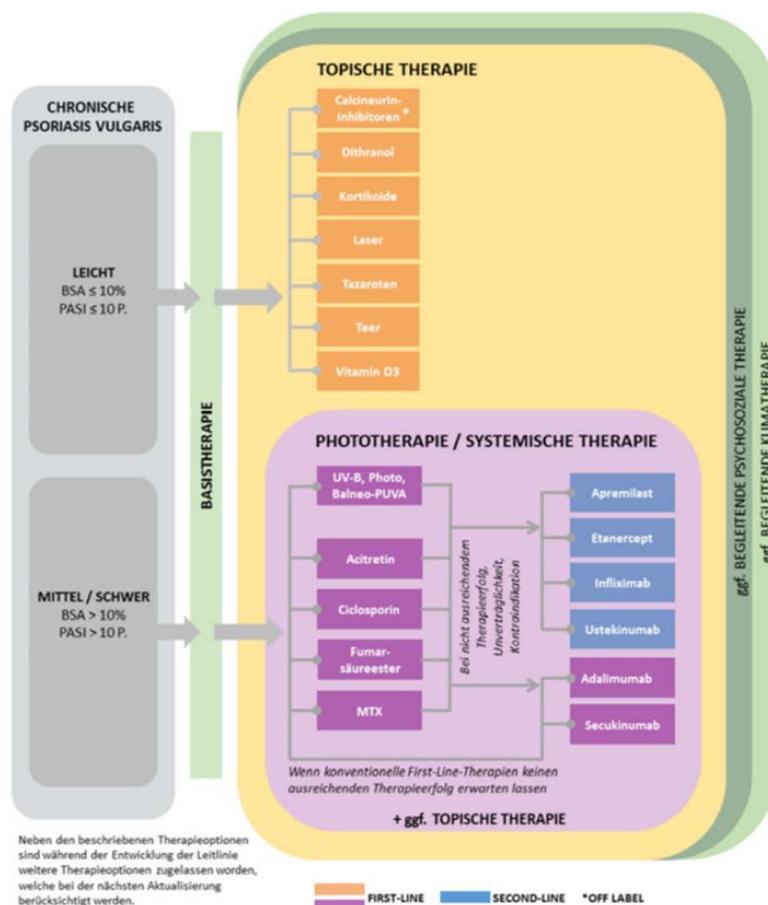
Ein klares Stufenverfahren der Therapieoptionen oder ein strikter klinischer Algorithmus können für die Behandlung der Psoriasis vulgaris derzeit nicht erstellt werden. Die Kriterien zur Auswahl der Therapie sind vielschichtig. Ein individuelles Abwägen und Gewichten

einzelner für die Therapieauswahl relevanter Aspekte muss immer vorgenommen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie bleibt eine Einzelfallentscheidung.

Therapieziele der der Behandlung von Psoriasis:



Therapieoptionen: Übersicht der beurteilten Therapieoptionen bei der chronischen Psoriasis vulgaris (die Anordnung der Therapieoptionen ist alphabetisch und stellt keine Wertung dar)



Tabellarische Bewertung zur Einschätzung der systemischen Therapieoptionen:

Wirkstoff	Wirksamkeit ¹	Qualität der Evidenz nach Grade PASI 75 vs. Placebo	Sicherheit / Verträglichkeit bei Induktionstherapie*	Sicherheit / Verträglichkeit bei Erhaltungstherapie*	Praktikabilität (Patient)*	Praktikabilität (Arzt)*
Acitretin**	0/+*	Kein Vergleich verfügbar	+	+	+	++
Adalimumab	+++*	⊕⊕⊕○	++	++	+++	++
Apremilast	+	⊕⊕⊕○	++	++	+++	+++
Ciclosporin	+*	⊕⊕○○	+	+	+++	++
Etanercept	++*	⊕⊕⊕⊕	++	++	+++	++
Fumarate	+*	⊕⊕○○	+	++	++	++
Infliximab	++++	⊕⊕○○	+	++	+++	+/-
Methotrexat	+	⊕⊕○○	+	++	+++	++
Secukinumab	++++	⊕⊕⊕⊕	++	++	+++	++
Ustekinumab	+++	⊕⊕⊕○	++	++	++++	+++

³⁾ 1 - bis ++++ - Einschätzung der Wirksamkeit unter Berücksichtigung von PASI 75 Ergebnissen

⁴⁾ (Placebo und Head-to-Head Studien) sowie Experteneinschätzung

⁵⁾ * Unter Berücksichtigung von Experteneinschätzung

** Für Frauen im gebärfähigen Alter wird eine Therapie mit Acitretin generell nicht empfohlen

4.3 Systemische Therapien

4.3.1 Acitretin

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Acitretin kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris erwogen werden.	→	Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert
Acitretin kann bei gebärfähigen Frauen mit Psoriasis vulgaris nicht empfohlen werden.	↓	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

4.3.2 Adalimumab

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Adalimumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

4.3.3 Apremilast

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Apremilast kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

4.3.4 Ciclosporin

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Ciclosporin kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert
Eine Kombination von Ciclosporin mit topischen Präparaten zur Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris kann empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

4.3.5 Etanercept

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Etanercept kann in der Dosierung von 1 x 50 mg zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑	Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

4.3.6 Fumarsäureester

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Die Behandlung mit Fumarsäureestern kann als Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

4.3.7 Infliximab

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Infliximab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung	Evidenz- und konsensusbasiert

4.3.8 Methotrexat

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
MTX kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

4.3.9 Secukinumab

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Secukinumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

4.3.10 Ustekinumab

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Ustekinumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

4.4 Sonstige Therapien

Die Expertengruppe sieht im Bereich der UV-Therapie, Klimatherapie, Psychosoziale Therapie sowie der topischen Therapie keine wesentlichen Änderungen seit der letzten Fassung von 2011. Publikationen, die zu wesentlichen Änderungen der Empfehlungen führen, sind aus Sicht der Expertengruppe nicht erschienen.

Die evidenzbasierten Empfehlungen der Fassung von 2011 bestehen somit fort, zum Teil erfolgte eine Umformulierung entsprechend der Standardempfehlungsformulierungen dieser Fassung soweit erforderlich.

European Dermatology Forum (EDF), 2017 [5].

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update Apremilast and Secukinumab (EDF in cooperation with EADV and IPC)

Siehe auch Dressler C et al., 2017 [4].

Methods report: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC

Leitlinienorganisation/Fragestellung

An update of the European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) and the International Psoriasis Council (IPC – was published in December 2015. In addition to the interventions discussed in the update, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) approved apremilast and secukinumab as new treatment options for psoriasis. The European Commission granted a marketing authorization for both treatments on January 15th 2015. In February 2016, EMA also approved ixekizumab 5, which will be discussed in a further update as the expert group felt that at the time of consensus conference, expert experience with ixekizumab was still too limited to allow conclusive discussion.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

The methods used to develop this amendment were in accordance with those of the previously published European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-- Update 2015.

Recherche/Suchzeitraum:

- 02/2016

LoE/ GoR

- An online consensus conference was held on 02. November 2016 using the formal consensus methodology of the nominal group technique to agree upon recommendations.
- These recommendations along with their strengths are highlighted in grey boxes throughout the document. Standardized languages was used based on GRADE:
 - 1) strong recommendation for the intervention (“We recommend...” - ↑↑),
 - 2) weak recommendation for the intervention (“We suggest...” ↑),
 - 3) no recommendation (“We cannot make a recommendation with respect to....” ○),
 - 4) weak recommendation against (“We suggest against...” ↓) and
 - 5) strong recommendation against (“We recommend against...” ↓↓).

Empfehlungen

Apremilast

Therapeutic recommendations:

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We suggest apremilast as second-line medication for the induction and long-term treatment.	↑	Strong consensus	Evidence- and consensus-based

Therapeutic combinations:

Recommendation		Strength of consensus	Comments
Acitretin	o	Strong consensus	No evidence available
Adalimumab	o	Strong consensus	No evidence available
Ciclosporin	o	Strong consensus	No evidence available
Etanercept	o	Strong consensus	No evidence available
Fumaric acid esters	o	Strong consensus	No evidence available

Infliximab	o	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	o	Strong consensus	No evidence available of the clinical benefit of this association in patients with chronic plaque psoriasis. A single pharmacokinetic study showed that methotrexate and apremilast can be co-administered without any effect on the pharmacokinetic exposure of either agent.
Secukinumab	o	Strong consensus	No evidence available
Ustekinumab	o	Strong consensus	No evidence available

Secukinumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend secukinumab for the induction and long-term treatment.	↑↑	Consensus	Evidence- and consensus-based
The use as first or second-line* medication should be done taking individual factors and regional regulations into account.		Consensus	
* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated			

Therapeutic combinations:

Recommendation		Strength of consensus	Comments
Acitretin	o	Strong consensus	No evidence available
Adalimumab	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Apremilast	o	Strong consensus	No evidence available
Cyclosporin	o	Strong consensus	No evidence available
Etanercept	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	o	Strong consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	↑	Strong consensus	Expert opinion: Combination used in rheumatology ²²
Ustekinumab	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Armstrong AW et al., 2015 [1].

Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation

Leitlinienorganisation/Fragestellung

“To make evidence-based, best-practice recommendations regarding combining biologics with other systemic treatments, including phototherapy, oral medications, or other biologics, for psoriasis treatment.”

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

Grading Skala in Anlehnung an Robinson et al.: Systematic reviews: grading recommendations and evidence quality. Arch Dermatol. 2008; 144(1):97-99.

Recherche/Suchzeitraum:

- 1/01/1946 bis 18/06/2013 in MEDLINE

LoE/GoR:

Table 1. Grading for Recommendation and Evidence^a

Strength of Recommendation	Grading for Recommendation	Level of Evidence	Quality of Supporting Evidence
1	Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence	A	Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study
2A	Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence	B	Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study
2B	Weak recommendation, low-quality evidence	C	Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series

Col: Dr Armstrong reported serving as an investigator for or consultant to AbbVie, Lilly, Janssen, Amgen, Merck, and Pfizer. Dr Bagel reported serving as a consultant, speaker, and investigator for Amgen and AbbVie. Dr Van Voorhees reported serving as an advisor for Amgen, AbbVie, Janssen, LEO Pharma, and Warner Chilcott. She reported receiving grants from Amgen and AbbVie. She reported serving as a consultant for Amgen and as a speaker for Amgen, AbbVie, and Janssen. Dr Robertson reported being employed by the National Psoriasis Foundation, which receives unrestricted financial support from companies that make products used to treat psoriasis and psoriatic arthritis, including AbbVie, Amgen, Celgene Corporation, Lilly, Galderma Laboratories, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Pfizer Inc, and Stiefel, a GSK company. No other disclosures were reported.

Empfehlungen

Table 2. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Phototherapy for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and phototherapy	2A	B	Kircik et al, ²¹ 2008; Gambichler et al, ¹⁷ 2011; Park et al, ¹⁸ 2013; De Simone et al, ²² 2011; Wolf et al, ²³ 2009; Lynde et al, ²⁴ 2012
Adalimumab and phototherapy	2A	B	Bagel, ²⁵ 2011; Wolf et al, ¹⁹ 2011
Ustekinumab and phototherapy	2B	C	Wolf et al, ²⁰ 2012

Evidenzbasis

¹⁷ Gambichler T et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1383-1386.

¹⁸ Park KK et al. A randomized, "head-to-head" pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(7):899-906.

¹⁹ Wolf P et al. 311 nm Ultraviolet B–accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27(4):186-189.

²⁰ Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):147-153.

²¹ Kircik L et al. UNITE Study Group. Utilization of Narrow-band Ultraviolet Light B Therapy and Etanercept for the Treatment of Psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(3):245-253.

²² De Simone C et al. Combined treatment with etanercept 50mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):568-572.

²³ Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):186-189.

²⁴ Lynde CW et al. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):261-267.

²⁵ Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(4):366-371.

Table 3. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Traditional Oral Systemic Medications for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Biologics and Methotrexate in Combination Therapy			
Etanercept and methotrexate	1	A	Zachariae et al, ²⁶ 2008; Gottlieb et al, ²⁷ 2012; Driessen et al, ²⁹ 2008
Infliximab and methotrexate	2A	B	Dalaker and Bonesrønning, ²⁸ 2009; Goedkoop et al, ³⁰ 2004; Kavanaugh et al, ³¹ 2007
Adalimumab and methotrexate	2B	C	De Groot et al, ³² 2008
Biologics and Acitretin in Combination Therapy			
Etanercept and acitretin	2A, etanercept plus acitretin similar efficacy to etanercept alone	B	Gisoni et al, ³⁴ 2008; Smith et al, ³⁵ 2008
Infliximab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, ³⁵ 2008
Adalimumab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, ³⁵ 2008
Biologics and Cyclosporine in Combination Therapy			
Etanercept and cyclosporine	2B	C	Yamauchi and Lowe, ³⁶ 2006; Lee et al, ³⁷ 2010
Adalimumab and cyclosporine	2B	C	Gattu et al, ³⁸ 2009

Evidenzbasis

²⁶ Zachariae C et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):495-501.

²⁷ Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649-657.

²⁸ Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(3): 277-282.

²⁹ Driessen RJ et al. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(2): 460-463.

- 30 Goedkoop AY et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R326-R334.
- 31 Kavanaugh et al. IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):498-505.
- 32 De Groot M et al. Adalimumab in combination with methotrexate more effectively reduces the numbers of different inflammatory cell types in lesional psoriatic skin than does single treatment with adalimumab or methotrexate. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1401.
- 34 Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-1349.
- 35 Smith EC et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47(5):514-518.
- 36 Yamauchi PS et al. Cessation of cyclosporine therapy by treatment with etanercept in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3) (suppl 2):S135-S138.
- 37 Lee EJ et al. A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2): 138-142.
- 38 Gattu S et al. Can adalimumab make a smooth and easy transition from cyclosporine a reality? a case series of successful transitions. *Psoriasis Forum.* 2009;15(2):33-35.

Table 4. Strength of Recommendations for the Use of a Biologic in Combination With Another Biologic for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and ustekinumab	2B	C	Cuchacovich et al, ⁴⁸ 2012; Heinecke et al, ⁴⁹ 2013
Etanercept and alefacept	2B	C	Krell, ⁵⁰ 2006
Etanercept and efalizumab	2B	C	Hamilton, ⁴⁵ 2008; Adışen et al, ⁴⁶ 2008; Kitamura et al, ⁴⁷ 2009
Adalimumab and ustekinumab	2B	C	Heinecke et al, ⁴⁹ 2013
Infliximab and efalizumab	2B	C	Lowes et al, ⁴⁴ 2005; Hamilton, ⁴⁵ 2008

Evidenzbasis

- 44 LowesMA et al. Psoriasis vulgaris flare during efalizumab therapy does not preclude future use: a case series. *BMC Dermatol.* 2005;5:9.
- 45 Hamilton TK. Treatment of psoriatic arthritis and recalcitrant skin disease with combination therapy. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(11):1089-1093.
- 46 Adışen E et al. When there is no single best biological agent: psoriasis and psoriatic arthritis in the same patient responding to two different biological agents. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(2):164-166.
- 47 Kitamura G et al. A case of tuberculosis in a patient on efalizumab and etanercept for treatment of refractory palmopustular psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Online J.* 2009;15(2):11.
- 48 Cuchacovich R et al. Combination biologic treatment of refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2012; 39(1):187-193.
- 49 Heinecke GM et al. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol.* 2013;12 (10):1098-1102.
- 50 Krell JM. Use of alefacept and etanercept in 3 patients whose psoriasis failed to respond to etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(6): 1099-1101. *Clinical Review & Education Review Biologic Therapies and Other Psoriasis Treatments* 438

EDF in cooperation with EADV and IPC

Leitlinienorganisation/Fragestellung

“The primary goal of these guidelines was to assist health care professionals in the choice of the optimal systemic treatment for their psoriasis patients with the specific circumstances of the individual patient.”

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

These guidelines are an update of the existing European Psoriasis Guidelines published in 2009. The guidelines have a validity until 31.12.2019. However, an update with respect to new medications will be added before that date.

Methods Report: siehe Nast A. et al. (2015)

systematische Recherche in Cochrane Library, Medline, Medline In-Process und Embase

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 12/09/2013, anschließend automatische monatliche Benachrichtigung in allen Datenbanken bis 12/10/2014

LoE/GoR:

- evidence and consensus-based guidelines: Erstellung nach AGREE II
- “All recommendations were consented using formal consensus methodologies (Delphi process and nominal group technique).”
- Bewertung über GRADE / GoR (siehe Anhang Tabelle 2)
- Level of consensus: ‚strong consensus‘ = agreement of > 90 % of the members of the expert group; ‚consensus‘ = 75 to 89 % agreement; ‚weak consensus‘ = 50 to 74 % agreement.

Sonstige methodische Hinweise

- Für die Themenbereiche ‘Special considerations and special patient populations’ wurden die Empfehlungen auf Basis von Expertenmeinung generiert. Keine systematische Bewertung.
- “The guidelines project has kindly been supported by the EDF. The financial support did not influence the guidelines development.”
- Col aller Mitarbeitenden

- Outcome-Erfassung 16 Wochen nach Therapiebeginn, Ausschluss falls nur Outcome vor der 8. Woche nach Therapiebeginn vorlag. Für long-term therapy: Ergebnisse ab der 24. Woche nach Therapiebeginn.

Empfehlungen

Acitretin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
Based on the available evidence we cannot make a recommendation for or against the use of acitretin as a mono-therapy.	○	Consensus	Evidence and consensus based
Based on clinical experience and depending on the most important outcome for the individual patient, we suggest a low dose (20 to 30 mg daily) with respect to tolerability and a high dose (> 30 mg daily) with respect to efficacy.	↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Adalimumab	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Etanercept	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	○	Consensus	No evidence available
Methotrexate	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

34 Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. J Clin Immunol. 2009;29(2):210-4.

35 Dogra S et al. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: A randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(3):e305-e11.

36 Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. Br J Dermatol. 2008;158(6):1345-9.

37 Rim JH et al. The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis: comparison with acitretin monotherapy. Am J Clin Dermatol. 2003;4(7): 507-10.

38 van de Kerkhof PC et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. Br J Dermatol. 1998;138(1):84-9.

Ciclosporin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
If a short course for induction treatment is intended we recommend CSA.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
For long-term treatment we suggest CSA only in selected patients.	↑	Strong consensus	Expert opinion
In case of continuous long-term treatment, we suggest CSA for a maximum of up to two years.	↑	Consensus	Expert opinion
In case a longer treatment is needed, we suggest the consultation with a nephrologist.	↑	Consensus	Expert opinion
Based on weighting of risk and benefit we suggest using CSA with a starting dose of 2.5 mg/kg bodyweight QD for up to four weeks, with a dosage increase up to 5 mg/kg bodyweight once daily thereafter.	↑	Weak consensus	Evidence and consensus based

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity

Evidenzbasis

56 Ellis CN et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. N Engl J Med. 1991;324(5):277-84.

57 Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2008;158(1):116-21.

- 58 Gisondi P et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1242-7.
- 59 Grossman RM et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(1):68-74.
- 60 Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658-65.
- 61 Laburte C et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994;130(3):366-75.
- 62 Meffert H et al. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol.* 1997;77(2):137-41.
- 63 Reitamo S et al. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2001;145(3):438-45.
- 64 Shintani Y et al. Safety and efficacy of a fixed-dose cyclosporin microemulsion (100 mg) for the treatment of psoriasis. *J Dermatol.* 2011;38(10):966-72.
- 65 Takahashi H et al. Application of 3 mg/kg of cyclosporine a (NEORAL) once daily is effective for severe and moderate psoriasis. [Japanese]. *Nishinihon Journal of Dermatology.* 2009;71(1):63-9.
- 66 Thaci D et al. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology.* 2002;205(4):383-8.
- 67 Vena GA et al. Combined treatment with low-dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):255-60.
- 68 Yoon HS et al. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(5):286-90.

Fumarsäureester

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend fumaric acid esters for the induction treatment.	↑↑	Consensus	Evidence and consensus based
We recommend fumaric acid esters for the long-term treatment.	↑↑	Consensus	Expert opinion
We recommend fumaric acid esters with a slow <u>increase dosing regimen</u> .	↑↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimumab	○	Strong consensus	No evidence available
Ciclosporin	○	Consensus	No evidence available
Etanercept	○	Strong consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk
Methotrexate	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

71 Altmeyer PJ et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. J Am Acad Dermatol. 1994;30(6):977-81.

72 Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. Br J Dermatol. 2011;164(4):855-61.

73 Gollnick H et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. Dermatology. 2002;205(1):46-53.

74 Mrowietz U et al. Efficacy, safety, and quality of life effects of a novel oral formulation of dimethyl fumarate in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase 3 study (Abstract P2816) American Academy of Dermatology 64th Annual Meeting March 3-7, 2006. J Am Acad Dermatol. 2006;54(3 Suppl):Ab202.

75 Mrowietz U et al. Dimethyl Fumarate (BG00012) as an Oral Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Abstract 406. 35th Annual ESDR Meeting 22-24th September 2005, Tübingen, Germany. J Invest Dermatol. 2005;125(Suppl 1):A69.

76 Nugteren-Huying WM et al. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. Ned Tijdschr Geneesk. 1990;134(49):2387-91.

77 Nugteren-Huying WM et al. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol. 1990;22(2 Pt 1):311-2

Methotrexat

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend MTX for the induction and long-term treatment.		↑↑	Evidence and consensus based
Methotrexate can be given by oral or subcutaneous delivery. In general, a starting dose of 15 mg/week is used but individual dosages can range from 5 to 25 mg/week depending on individual factors.		Statement	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible
Adalimumab	↑	consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of adalimumab
Ciclosporin	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↑	consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept compared to etanercept monotherapy) and consensus based
Fumaric acid esters	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Infliximab	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of infliximab
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

57 Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2008;158(1):116-21

60 Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2003;349(7):658-65.

72 Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. Br J Dermatol. 2011;164(4):855-61.

86 Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). Br J Dermatol. 2011;165(5):1109-17.

87 Chladek J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. Br J Clin Pharmacol. 2002;54(2):147-56.

88 Dogra S et al. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. Clin Exp Dermatol. 2012;37(7):729-34.

89 Ho SG et al. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. Clin Exp Dermatol. 2010;35(7):717-22.

90 Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2008;158(3):549-57.

91 Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol. 2008;158(3):558-66.

Adalimumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend adalimumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We recommend using adalimumab with an initial loading dose of 80 mg, week 1 40 mg followed by 40 mg every other week.	↑	Strong consensus	Expert opinion

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of adalimumab
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

90 Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549-57.

91 Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

106 Asahina A et al. The Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010;37(4):299-310.

107 Kimball AB et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(1):51-62.

108 Menter A et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106-15.

109 Thaci D et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):402-11.

110 Gordon KB et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):598-606.

Etanercept

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend etanercept as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
In general, a starting dose of 50 mg once or twice weekly is used depending on individual factors.	Statement	Strong consensus	Expert opinion
For maintenance therapy 50 mg once weekly is a commonly used dose.	Statement	Strong consensus	Expert opinion

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept compared to etanercept monotherapy) and consensus based
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

34 Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):210-4.

36 Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-9.

123 Bagel J et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):86-92.

124 Crowley J et al. Health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: effects of treatment with abt-874 versus etanercept or placebo. (Abstract P3361). Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United

States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. J Am Acad Dermatol. 2011;64(2 Suppl 1):Ab160.

125 Dauden E et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(12):1374-82.

126 De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:2.

127 Gniadecki R et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(11):1436-43.

128 Gordon KB et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy.[Erratum appears in J Dermatolog Treat. 2006;17(3):192]. J Dermatolog Treat. 2006;17(1):9-17.

129 Gottlieb A et al. Efficacy and safety results of ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2011;1):AB159.

130 Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2012;167(3):649-57.

131 Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2011;165(3):652-60.

132 Gottlieb AB et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol. 2003;139(12):1627-32; discussion 32.

133 Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010;362(2):118-28.

134 Krueger GG et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. Br J Dermatol. 2005;153(6):1192-9.

135 Lebwohl MG et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2013;69(3):385-92.

136 Leonardi CL et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med. 2003;349(21):2014-22.

137 Ortonne JP et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: The CRYSTEL study. Expert Rev Dermatol. 2008;3(6):657-65.

138 Papp KA et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol. 2005;152(6):1304-12.

139 Sterry W et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. BMJ. 2010;340:c147.

140 Strober B et al. ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(Suppl 4):10-1.

141 Strober BE et al. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2011;165(3):661-8.

142 Strohal R et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). J Dermatolog Treat. 2013;24(3):169-78.

143 Tying S et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol. 2007;143(6):719-26.

144 Tying S et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. Lancet. 2006;367(9504):29-35.

145 van de Kerkhof PC et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. Br J Dermatol. 2008;159(5):1177-85.

146 Langley RG et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014;371(4):326-38.

Infliximab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend infliximab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We recommend using infliximab 5 mg/kg bodyweight continuously every eight weeks during long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression, lymphocytopenia
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of infliximab
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

86 Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.

126 De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:2.

152 Reich K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366(9494):1367-74.

155 Chaudhari U et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9271):1842-7.

156 Feldman SR, Gordon KB, Bala M et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):954-60.

157 Feldman SR et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):704-10.

158 Gottlieb AB et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):534-42.

159 Menter A et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):31.e1-15.

160 Reich K et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1161-8.

161 Torii H et al. Japanese Infliximab Study i. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. J Dermatol Sci. 2010;59(1):40-9.

162 Yang HZ et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Chin Med J. 2012;125(11):1845-51.

Ustekinumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend ustekinumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We suggest using 45 mg for patients with a bodyweight of ≤ 100 kg and 90 mg ustekinumab for patients with a body weight of > 100 kg.	↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated (the label currently states: if PUVA or other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated). No strong consensus on definition of 'second line' for usteki-numab was achieved, the definition passed with 'weak consensus' (55%).

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

133 Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010;362(2):118-28.

173 Igarashi A et al. Japanese Ustekinumab Study G. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol. 2012;39(3):242-52.

174 Leonardi CL et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).[Erratum appears in Lancet. 2008 May 31;371(9627):1838]. Lancet. 2008;371(9625):1665-74.

175 Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008;371(9625):1675-84.

176 Tsai TF et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci. 2011;63(3):154-63.

177 Zhu X et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol. 2013;12(2):166-74.

178 Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/004. 2014.

179 Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/003. 2014.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [33].

Psoriasis: assessment and management of psoriasis NICE clinical guidelines No. 153

Last updated: September 2017

Siehe auch Kurzversion NICE, 2012 [32].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of BBUVB, NBUVB and PUVA compared with each other or placebo/no treatment?

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of acitretin plus UVB (NBUVB and BBUVB) and acitretin plus PUVA compared with their monotherapies and compared with each other?

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of UVB (NBUVB or BBUVB) combined with dithranol, coal tar or vitamin D and vitamin D analogues compared with UVB alone or topical therapy alone?

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of systemic methotrexate, ciclosporin and acitretin compared with each other or with placebo?

...

In people with chronic plaque psoriasis eligible to receive biologics, if the first biological fails, which is the next effective, safe and cost effective strategy?

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

NICE Guidelines Manual 2009 (Formulierung klinischer Fragestellungen und Endpunkte a priori, systematische Recherchen, Bewertung der Literatur anhand GRADE, Konsensusprozess ohne Beschreibung formaler Verfahren)

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 8/03/2012, Update 09/2017

LoE

- nach GRADE

GoR

- sprachliche Formulierung

Sonstige methodische Hinweise

- The National Clinical Guideline Centre was commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence to undertake the work on this guideline.
- Col declared
- nur wenige Empfehlungen speziell für moderate bis schwere Psoriasis formuliert

Empfehlungen

Topical therapy

1.3.1 General recommendations

1.3.1.1 Offer people with psoriasis topical therapy as first-line treatment.

1.3.1.2 Offer second- or third-line treatment options (phototherapy or systemic therapy) at the same time when topical therapy alone is unlikely to adequately control psoriasis, such as:

- extensive disease (for example more than 10% of body surface area affected) or
- at least 'moderate' on the static Physician's Global Assessment or
- where topical therapy is ineffective, such as nail disease.

Phototherapy (broad- or narrow-band (UVB) light and PUVA)

1.4.1.1 Offer narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy to people with plaque or guttate-pattern psoriasis that cannot be controlled with topical treatments alone. Treatment with narrowband UVB phototherapy can be given 3 or 2 times a week depending on patient preference. Tell people receiving narrowband UVB that a response may be achieved more quickly with treatment 3 times a week.

1.4.1.2 Offer alternative second- or third-line treatment when:

- narrowband UVB phototherapy results in an unsatisfactory response or is poorly tolerated or
- there is a rapid relapse following completion of treatment (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months) or
- accessing treatment is difficult for logistical reasons (for example, travel, distance, time off work or immobility) or

1.4.1.3 Consider psoralen (oral or topical) with local ultraviolet A (PUVA) irradiation to treat palmoplantar pustulosis.

Systemic non-biological therapy

1.5.2.1 Offer systemic non-biological therapy to people with any type of psoriasis if:

- it cannot be controlled with topical therapy and
- it has a significant impact on physical, psychological or social wellbeing and
- one or more of the following apply:
 - psoriasis is extensive (for example, more than 10% of body surface area affected or a PASI score of more than 10) or
 - psoriasis is localised and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example severe nail disease or involvement at high-impact sites) or
 - phototherapy has been ineffective, cannot be used or has resulted in rapid relapse (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months).

[...]

Choice of drugs

1.5.2.2 Offer methotrexate as the first choice of systemic agent for people with psoriasis who fulfil the criteria for systemic therapy (see previous recommendation 1.5.2.1) except in the circumstances described in recommendations 1.5.2.4 and 1.5.2.12.

1.5.2.3 In people with both active psoriatic arthritis and any type of psoriasis that fulfils the criteria for systemic therapy (see recommendation 1.5.2.1) consider the choice of systemic agent in consultation with a rheumatologist.

1.5.2.4 Offer ciclosporin as the first choice of systemic agent for people who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 1.5.2.1) and who:

- need rapid or short-term disease control (for example a psoriasis flare) or
- have palmoplantar pustulosis or
- are considering conception (both men and women) and systemic therapy cannot be avoided.

1.5.2.5 Consider changing from methotrexate to ciclosporin (or vice-versa) when response to the first-choice systemic treatment is inadequate.

1.5.2.6 Consider acitretin for adults, and in exceptional cases only for children and young people, in the following circumstances:

- if methotrexate and ciclosporin are not appropriate or have failed or
- for people with pustular forms of psoriasis.

Systemic biological therapy

[...]

Adalimumab in adults

The recommendations in this section are from Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 146).

100. Adalimumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis for whom anti-tumour necrosis factor (TNF) treatment is being considered and when the following criteria are both met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant of, or has a contraindication to, these treatments.

101. Adalimumab should be discontinued in people whose psoriasis has not responded adequately at 16 weeks. An adequate response is defined as either:

- 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from start of treatment.

Etanercept in adults

The recommendations in this section are from Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 103).

102. Etanercept, within its licensed indications, administered at a dose not exceeding 25 mg twice weekly is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.

103. Etanercept treatment should be discontinued in patients whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these patients. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started.

Infliximab in adults

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 134).

104. Infliximab, within its licensed indications, is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is very severe as defined by a total PASI of 20 or more and a DLQI of more than 18.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies such as ciclosporin, methotrexate or PUVA, or the person is intolerant to or has a contraindication to these treatments.

105. Infliximab treatment should be continued beyond 10 weeks only in people whose psoriasis has shown an adequate response to treatment within 10 weeks. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI from when treatment started.

Ixekizumab in adults

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 442).

1.1 Ixekizumab is recommended as an option for treating plaque psoriasis in adults, only if:

- the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area and Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10
- the disease has not responded to standard systemic therapies, for example, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or these treatments are contraindicated or the person cannot tolerate them, and
- the company provides the drug with the discount agreed in the patient access scheme.

1.2 Stop ixekizumab treatment at 12 weeks if the psoriasis has not responded adequately. An adequate response is defined as:

- a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5 point reduction in DLQI from when treatment started.

1.3 When using the PASI, healthcare professionals should take into account skin colour and how this could affect the PASI score, and make the clinical adjustments they consider appropriate.

1.4 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, psychological, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.

1.5 These recommendations are not intended to affect treatment with ixekizumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside these recommendations may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

Secukinumab in adults

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 350).

1.1 Secukinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating adults with plaque psoriasis only when:

- the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10
- the disease has failed to respond to standard systemic therapies, for example, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long wave ultraviolet radiation), or these treatments are contraindicated or the person cannot tolerate them
- the company provides secukinumab with the discount agreed in the patient access scheme.

1.2 Secukinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these people. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5 point reduction in DLQI from when treatment started.

1.3 People whose treatment with secukinumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

1.4 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.

Ustekinumab in adults

The recommendations in this section are from Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (NICE technology appraisal guidance 180).

106. Ustekinumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis when the following criteria are met.

- The disease is severe, as defined by a total PASI score of 10 or more and a DLQI score of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA, or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments.
- The manufacturer provides the 90 mg dose (two 45 mg vials) for people who weigh more than 100 kg at the same total cost as for a single 45 mg vial.

107. Ustekinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately by 16 weeks after starting treatment. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI score from when treatment started.

Changing to an alternative biological drug

108. Consider changing to an alternative biological drug in adults if:

- the psoriasis does not respond adequately to a first biological drug as defined in NICE technology appraisals for etanercept, ixekizumab and secukinumab, and 16 weeks for adalimumab and ustekinumab; primary failure) or
- the psoriasis initially responds adequately but subsequently loses this response, (secondary failure) or
- the first biological drug cannot be tolerated or becomes contraindicated.

1.5.3.5 For adults in whom there is an inadequate response to a second biological drug, seek supra-specialist advice from a clinician with expertise in biological therapy.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 15.02.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees
2	psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 15.02.2018

#	Suchfrage
1	psoriasis[MeSH Terms]
2	psoriasis[Title/Abstract]
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND (evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))))))
5	(#4) AND ("2013/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.02.2018

#	Suchfrage
1	psoriasis[MeSH Terms]
2	psoriasis[Title/Abstract]
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND ((((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title])
5	(#4) AND ("2013/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS.** Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol* 2015;151(4):432-438.
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Ixekizumab: Treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 20.02.2018]. (Common Drug Review: Clinical Review Report). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0481_Taltz_CL_Report_e.pdf.
3. **De Carvalho AV, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR.** Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D* 2017;17(1):29-51.
4. **Dressler C, Rosumeck S, Werner RN, van der Kraaij G, van Lumig P, Wakkee M, et al.** Methods report: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(12):1964-1977.
5. **European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), International Psoriasis Council (IPC).** European S3-Guideline on the Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris: Update Apremilast and Secukinumab [online]. Zürich (SUI): EDF; 2017. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=79:psoriasis-update-2017-incl-grade-tables.
6. **European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), International Psoriasis Council (IPC).** European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris; Update 2015 [online]. Zürich (SUI): EDF; 2015. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88>.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad: Abschlussbericht; Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (Vertragsärztliche Versorgung), vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1303/2010-05-20-asynchrone-BPT-Vollbad_AB.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Apremilast, vom 6. August 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Brodalumab vom 1. März 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3245/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis), vom 16. März 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3254/2018-03-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_D-316.pdf.
 11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Ixekizumab vom 17. August 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf.
 12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 17. August 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_BAnz.pdf.
 13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Secukinumab, vom 27. November 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.
 14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung: Balneophototherapie, vom 21.05.2008 [online]. Siegburg (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf.
 15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Balneophototherapie; Abschlussbericht; Auftrag N04-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2006. [Zugriff: 19.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 14). URL: https://www.iqwig.de/download/N04-04_Abschlussbericht_Balneophototherapie..pdf.
 16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Brodalumab (Plaque-Psoriasis) - Addendum zum Auftrag A17-42; Addendum; Auftrag A18-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 587). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-02_Brodalumab_Addendum-zum-Auftrag-A17-42_V1-0.pdf.

17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Brodalumab (Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;
Dossierbewertung; Auftrag A17-42; Version 1.1 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017.
[Zugriff: 19.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 565). URL:
https://www.iqwig.de/download/A17-42_Brodalumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-1.pdf.
18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Dimethylfumarat (Psoriasis vulgaris) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;
Dossierbewertung; Auftrag A17-49 [online]. Köln (GER): IQWiG; 22.12.2017. [Zugriff:
19.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 573). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-49_Dimethylfumarat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Guselkumab (Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;
Dossierbewertung; Auftrag A17-60 [online]. Köln (GER): IQWiG; 27.02.2018. [Zugriff:
13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 599). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-60_Guselkumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Ixekizumab (Plaque Psoriasis) - Addendum zum Auftrag A17-07; Addendum; Auftrag
A17-30 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 19.02.2018]. (IQWiG-Berichte;
Band 528). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-30_Ixekizumab_Addendum-zum-Auftrag-A17-07_V1-0.pdf.
21. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Ixekizumab (Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;
Dossierbewertung; Auftrag A17-07 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff:
19.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 514). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-07_Ixekizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Secukinumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag
A15-20 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 19.02.2018]. (IQWiG-Berichte;
Band 322). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-20_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Secukinumab (Addendum zum Auftrag A15-20); Addendum; Auftrag A15-44 [online].
Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 19.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 333). URL:
https://www.iqwig.de/download/A15-44_Secukinumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-20.pdf.
24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Secukinumab (Plaque-Psoriasis) - Addendum zum Auftrag A17-08; Addendum;
Auftrag A17-31 [online]. Köln (GER): IQWiG; 28.07.2017. [Zugriff: 19.02.2018].
(IQWiG-Berichte; Band 529). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-31_Secukinumab_Addendum-zum-Auftrag-A17-08_V1-0.pdf.
25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Secukinumab (Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue
wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung; Auftrag A17-08 [online]. Köln
(GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 19.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 515). URL:

https://www.iqwig.de/download/A17-08_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

26. **Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al.** Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 2017;137(8):1646-1654.
27. **Liu Y, Gong JP, Li WF.** Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. *Chin Med Sci J* 2014;29(3):131-138.
28. **Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al.** Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39(6):696-707.
29. **Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al.** S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017 [online]. AWMF-Registernr. 013-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.
30. **Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al.** S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Appendix: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“; Fortbestand der Empfehlungen vom Update 2011 [online]. AWMF-Registernr. 013-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-001a_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2018-02.pdf.
31. **Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN.** Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2641-2648.
32. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management [online]. Last updated: September 2017. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 19.02.2018]. (Clinical Guideline; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701>.
33. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management of psoriasis [online]. 10.2012. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 19.02.2018]. (Clinical Guideline; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-188351533>.
34. **Sawyer L, Fotheringham I, Wright E, Yasmeen N, Gibbons C, Holmen Moller A.** The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2018:1-12.

Anhang

Table 2 Summary of results for drugs and doses sorted by drug class

Drug class	Drug/dose	PASI 75		PASI 90		PASI 100		Primary endpoint (weeks)
		RD (95% CI)	NNT	RD (95% CI)	NNT	RD (95% CI)	NNT	
Anti-TNF	Adalimumab load (80 mg week 0 + 40 mg week 1) + 40 mg EOW	0.62 (0.58–0.67)	1.61	0.43 (0.39–0.46)	2.32	0.18 (0.12–0.24)	5.55	12–16
	Etanercept 100 mg/wk	0.44 (0.40–0.48)	2.27	0.22 (0.18–0.25)	4.54	0.05 (0.04–0.07)	20	12
	Etanercept 50 mg/wk	0.31 (0.27–0.35)	3.22	0.10 (0.07–0.13)	10	0.06 (0.01–0.10)	16.6	12
	Infliximab 5 mg/kg	0.76 (0.73–0.79)	1.31	0.53 (0.46–0.60)	1.88	ND	ND	10
	Overall pooled effect	0.54 (0.47–0.60)	1.85	0.28 (0.21–0.35)	3.57	0.10 (0.04–0.16)	10	–
Anti-IL-12/23	Ustekinumab 90 mg	0.67 (0.60–0.74)	1.49	0.42 (0.30–0.54)	2.38	0.15 (0.07–0.22)	6.66	12
	Ustekinumab 45 mg	0.64 (0.60–0.69)	1.56	0.45 (0.35–0.55)	2.22	0.16 (0.10–0.21)	6.25	12
	Overall pooled effect	0.65 (0.62–0.69)	1.53	0.44 (0.37–0.51)	2.27	0.15 (0.11–0.19)	6.66	–
Anti-IL-17	Brodalumab 210 mg	0.79 (0.76–0.82)	1.26	0.75 (0.61–0.89)	1.33	0.44 (0.35–0.53)	2.27	12
	Brodalumab 140 mg	0.64 (0.57–0.70)	1.56	0.72 (0.57–0.86)	1.38	0.26 (0.23–0.30)	3.84	12
	Ixekizumab 160 mg week 0 and 80 mg every 2 weeks	0.84 (0.81–0.88)	1.19	0.69 (0.65–0.72)	1.44	0.37 (0.35–0.40)	2.70	12
	Secukinumab 300 mg	0.76 (0.71–0.81)	1.31	0.53 (0.46–0.60)	1.88	0.28 (0.22–0.34)	3.57	12
	Overall pooled effect	0.76 (0.70–0.82)	1.31	0.61 (0.54–0.68)	1.63	0.35 (0.30–0.40)	2.85	–
Small molecule inhibitors (anti-JAK/anti-PD4)	Tofacitinib 10 mg	0.53 (0.47–0.58)	1.88	0.36 (0.33–0.39)	2.77	ND	ND	12
	Tofacitinib 5 mg	0.34 (0.31–0.38)	2.94	0.19 (0.17–0.22)	5.26	ND	ND	12
	Apremilast 30 mg bid	0.30 (0.23–0.36)	3.33	ND	ND	ND	ND	16
	Overall pooled effect	0.43 (0.30–0.55)	2.32	0.27 (0.13–0.42)	3.7	ND	ND	–

PASI Psoriasis Area and Severity Index, RD risk difference, CI confidence interval, NNT number needed to treat, EOW every other week, bid twice daily, JAK Janus kinase, PD4 phosphodiesterase 4, ND not determined, TNF tumor necrosis factor, IL interleukin

Abbildung 1: aus de Carvalho AV et al., 2017 [3]

Tabelle 2: aus EDF, 2015 [6]: Table 1: Strength of recommendations: wording, symbols and implications

Strength	Wording	Symbols	Implications
<u>Strong</u> recommendation for the use of an intervention	“We recommend ...”	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
<u>Weak</u> recommendation for the use of an intervention	“We suggest ...”	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.

<u>No</u> recommendation with respect to an intervention	“We cannot make a recommen- dation with re- spect to ...”	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e. g., no evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
<u>Weak</u> recommen- dation <u>against</u> the use of an interven- tion	“We suggest not (using) ...”	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
<u>Strong</u> recommen- dation <u>against</u> the use of an interven- tion	“We recommend not (using) ...”	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.