



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

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

Risankizumab

Vom 22. November 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	22
4. Verfahrensablauf.....	22
5. Beschluss.....	24
6. Anhang.....	35
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	35
B. Bewertungsverfahren	42
1. Bewertungsgrundlagen.....	42
2. Bewertungsentscheidung.....	42
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
2.2 Nutzenbewertung.....	42
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	42
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	42
2.2.4 Therapiekosten.....	42
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	43
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	44
2. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	49
3. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	49
4. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	50
4.1 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG.....	50
4.2 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH.....	92
4.3 Stellungnahme: UCB Pharma GmbH.....	97

4.4	Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH.....	103
4.5	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	115
4.6	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH.....	120
4.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	129
4.8	Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	135
4.9	Stellungnahme: LEO Pharma GmbH.....	145
4.10	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	153
4.11	Stellungnahme: Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.....	158
4.12	Stellungnahme: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).....	163
D.	Anlagen.....	166
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	166
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	181

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 Risankizumab ist der 1. Juni 2019. 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 2. Mai 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. September 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 Risankizumab 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Risankizumab 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 Risankizumab (Skyrizi™) gemäß Fachinformation

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage 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 Brodalumab 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, Secukinumab und Tildrakizumab 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, Certolizumab Pegol, Etanercept und Infliximab, die *Interleukin-Antagonisten* Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Tildrakizumab 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.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tildrakizumab vom 2. Mai 2019.

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* Risankizumab 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 Risankizumab dar.

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 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, Ixekizumab und Tildrakizumab in Deutschland zugelassen, so dass diese in den Empfehlungen nicht berücksichtigt werden konnten.

Die *Interleukin-Inhibitoren* Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Tildrakizumab 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

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: 07.10.2019]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.

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.

Die *Interleukin-Antagonisten* Brodalumab und Tildrakizumab konnten hingegen im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jeweils keinen Zusatznutzen gegenüber den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen, sodass diese nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen angesehen werden.

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* Brodalumab, 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 inzwischen in der Versorgung etabliert. Daher sind diese Wirkstoffe neben Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den *Interleukin-Antagonisten* Tildrakizumab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden.

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, Brodalumab, 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 Risankizumab 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 hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Risankizumab in der Patientenpopulation a) die Ergebnisse der Studie M16-178 vorgelegt.

Bei der Studie M16-178 handelt es sich um eine randomisierte, offene Parallelgruppenstudie, in der Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die bislang keine systemische Therapie erhalten haben, untersucht wurde. Der Schweregrad der Plaque-Psoriasis wurde definiert als PASI > 10, BSA > 10 % und DLQI > 10. Eingeschlossen wurden Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine systemische Therapie infrage kommen und die für eine Therapie mit konventionellen Wirkstoffen wie Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat oder Fototherapie geeignet sind. Die Patienten sollten weiterhin ein unzureichendes Ansprechen, eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber bisherigen topischen Therapien aufweisen.

In die Studie M16-178 wurden 120 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Studienarme Risankizumab (N = 60) und Fumarsäureester (N = 60) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in der Studie nach vorangegangener Fototherapie, wobei eine solche Vortherapie maximal bei 20 % der eingeschlossenen Patienten erlaubt war. Die Studie umfasste eine Screeningphase (30 Tage), der sich eine 24-wöchige, offene Behandlungsphase anschloss.

Der primäre Endpunkt der Studie war PASI 90 zu Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgte im September 2018 für die Patientenpopulation a) eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie*). Gemäß dieser Änderung wie auch der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Beschluss zu Tildrakizumab vom 2. Mai 2019 stellen Fumarsäureester keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr dar. Der Vergleich von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern ist daher für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

Zudem erfolgte mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch eine neue Zusammensetzung der Patientenpopulation a). Gemäß der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst Patientenpopulation a) erwachsene Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. In die Studie M16-178 wurden jedoch explizit Patienten eingeschlossen, die für eine erstmalige systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) geeignet sind. Somit entspricht die eingeschlossene Patientenpopulation nicht den Patienten der Patientenpopulation a).

Da die Studie M16-178 keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert und zudem die eingeschlossenen Patienten nicht der Patientenpopulation a) entsprechen, kann die Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Risankizumab herangezogen werden. Dennoch werden die Ergebnisse der Studie M16-178 ergänzend dargestellt.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studie M16-178 ergänzend dargestellt, die einen Vergleich von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern zeigt:

Mortalität

Bis Woche 24 traten in der Studie M16-178 keine Todesfälle auf.

Morbidität

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern (RR 9,91 [95%-KI 3,20; 30,71]; p-Wert < 0,001). Auch anhand des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 75 % (PASI 75) bzw. 90 % (PASI 90) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern (PASI 75: RR 1,96 [95 %-KI 1,51; 2,54]; p-Wert < 0,001; PASI 90: RR 8,36 [95 %-KI 3,88; 18,00]; p-Wert < 0,001).

Diese positiven Effekte spiegeln sich auch in der patientenberichteten Symptombefreiung wider: Für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen der patientenberichteten Symptombefreiung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern. Weitere Vorteile zugunsten von Risankizumab zeigen sich in den Endpunkten „Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)“, „Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)“ sowie dem Gesundheitszustand der Patienten gemessen anhand der EQ-5D VAS.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie anhand des DLQI und des SF-36 erhoben.

Für den DLQI (DLQI 0 oder 1) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern.

Für den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Behandlungswoche 24. Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigt sich sowohl für den PCS als auch den MCS ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern. Da sowohl beim PCS als auch beim MCS das Konfidenzintervall für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches [-0,2; 0,2] liegt, wird dies jeweils als relevanter Effekt interpretiert.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, inklusive der zugehörigen PTs Diarrhö, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz und Übelkeit), Gefäßerkrankungen (SOC, inklusive des zugehörigen PTs Hitzegefühl) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigt sich hingegen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab.

- b) Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegt für Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung für Patientenpopulation b) sind die beiden Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bzw. deren Metaanalyse zu Woche 52.

Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien mit identischem Protokoll (Zwillingsstudien). In den Studien wird Risankizumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand der Kriterien Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) $\geq 10\%$, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 und Static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 definiert.

In die Studie UltIMMa-1 wurden insgesamt 506 und in die Studie UltIMMa-2 491 Patienten im Zuteilungsverhältnis 3:1:1 auf die Studienarme Risankizumab (UltIMMa-1: N = 304; UltIMMa-2: N = 294), Placebo (UltIMMa-1: N = 102; UltIMMa-2: N = 98) und Ustekinumab (UltIMMa-1: N = 100; UltIMMa-2: N = 99) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach den Faktoren Körpergewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und Vorbehandlung mit *TNF-alpha-Antagonisten* (0 vs. ≥ 1).

Das Design der beiden Studien umfasste eine Screeningphase (1 bis 6 Wochen), der sich eine 52-wöchige, verblindete Behandlungsphase (letzte Dosis der Studienmedikation in Woche 40) anschloss. Die Patienten konnten im Anschluss entweder die Studienteilnahme beenden oder an einer offenen Extensionsstudie (Studie M15-997) teilnehmen. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten zum Behandlungsende nach 52 Wochen.

Die primären Endpunkte beider Studien waren PASI 90 und ein sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 16. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

In beide Studien wurden Patienten eingeschlossen, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt. Die Einschlusskriterien waren demnach in beiden Studien nicht auf Patienten der vorliegenden Fragestellung b) eingeschränkt. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind daher nur jene Patienten relevant, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass für Ustekinumab länderspezifisch unterschiedliche Zulassungen bestehen. In die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurden daher Patienten eingeschlossen, die für eine Therapie mit Ustekinumab gemäß lokaler Fachinformationen geeignet sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden jedoch nur die Ergebnisse jener Patienten herangezogen, die gemäß der deutschen Zulassung für eine Therapie mit Ustekinumab in Frage kommen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation umfasst dennoch auch Patienten, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (UltIMMa-1: n = 15; UltIMMa-2: n = 13) und somit nicht der vorliegenden Fragestellung b) zuzuordnen sind. Der Anteil dieser therapienaiven Patienten (10,8 %) macht jedoch weniger als 20 % der Teilpopulation aus und stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht infrage. Die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation kann daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Diese entspricht für beide Studien etwa einem Drittel der ursprünglich auf die Studienarme randomisierten Patienten. Sie umfasst n = 100 (UltIMMa-1) bzw. n = 90 (UltIMMa-2) Patienten im Risankizumab-Arm und n = 34 (UltIMMa-1) bzw. n = 36 (UltIMMa-2) Patienten im Ustekinumab-Arm.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Bis Woche 52 traten in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 keine Todesfälle auf.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) und 72 liegen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75) herangezogen.

Remission (PASI 100)

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Zu Woche 52 erreichten 64 % (UltIMMa-1) bzw. 62 % (UltIMMa-2) der Patienten im Risankizumab-Arm einen PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Ustekinumab-Arm waren es hingegen nur 15 % (UltIMMa-1) bzw. 31 % (UltIMMa-2).

In der Metaanalyse beider Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab.

PASI 75- und PASI 90-Response

Auch ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Über den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52 um jeweils 75 % (PASI 75) bzw. 90 % (PASI 90) zeigen sich anhand der Metaanalysen beider Studien jeweils statistisch signifikante Vorteile für Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Patientenberichtete Symptomfreiheit – erhoben mittels PSS-Juckreiz 0, PSS-Schmerz 0, PSS-Rötung 0 und PSS-Brennen 0

Bei der Psoriasis Symptom Scale (PSS) handelt es sich um einen von Patienten ausgefüllten Fragebogen zur Erhebung des Schweregrads der Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen in den letzten 24 Stunden, jeweils anhand einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle Endpunkte die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit Symptomfreiheit (PSS von 0) zu Woche 52 herangezogen.

Dabei zeigt sich in der Metaanalyse für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen der patientenberichteten Symptomfreiheit jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Symptomatik Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0)

Der Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) ist ein validiertes Instrument zur Bewertung und Schweregradeinteilung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Die Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI von 0) wird als patientenrelevant eingeschätzt. Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patienten erhoben, die zu Studienbeginn eine Nagelpsoriasis (NAPSI-Finger > 0) hatten.

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)

Der Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) ist ein Instrument zur Beurteilung der Kopfhautpsoriasis. Dabei wird die Kopfhaut auf die Symptome Rötung, Induration und Schuppung untersucht. Das Ausmaß der betroffenen Hautoberfläche als auch die Schwere der Hautveränderungen werden ähnlich zum PASI ermittelt. Daraus ergibt sich ein Gesamtwert, der zwischen 0 (keine Kopfhautpsoriasis) und 72 (sehr schwere Kopfhautpsoriasis) liegen kann. Die Erfassung der Beteiligung im Bereich der Kopfhaut wird als patientenrelevant eingeschätzt, insbesondere die Erscheinungsfreiheit an der Kopfhaut (PSSI von 0). Bei anderen Ausprägungen der Skala bleibt die Beeinträchtigung der Patienten durch die restlichen Symptome unklar. In die Auswertung zum Anteil der Patienten mit einem PSSI 0 gingen nur Patienten ein, die bereits zu Studienbeginn eine Kopfhautpsoriasis (PSSI > 0) aufwiesen.

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte über die VAS des EQ-5D. Hierbei schätzt der Patient den aktuellen Gesundheitszustand auf einer VAS von 0 mm bis 100 mm ein. Dabei steht 0 mm für den schlimmsten und 100 mm für den besten denkbaren Gesundheitszustand.

Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant eingestuft. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung zur mittleren Änderung des Gesundheitszustands von Studienbeginn zu Woche 52 herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein DLQI von 0 oder 1 zeigt eine kaum oder nicht mehr beeinträchtigte Lebensqualität.

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den DLQI wird als patientenrelevant eingestuft. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 herangezogen

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Nebenwirkungen

SUE

Für den patientenrelevanten Endpunkt SUE zeigt sich in beiden Studien zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Abbruch wegen UE

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Abbruch wegen UE“ zeigen sich zu Woche 52 ebenfalls in beiden Studien weder Vor- noch Nachteile für Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Spezifische UE

Für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich in beiden Studien zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität sowohl in der Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab. Diese positiven Effekte spiegeln sich auch in der patientenberichteten Symptombefreiung wider: Für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen der patientenberichteten Symptombefreiung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Weitere Vorteile zugunsten von Risankizumab zeigen sich in den Endpunkten „Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut“ sowie dem Gesundheitszustand der Patienten gemessen anhand der EQ-5D VAS.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich anhand des DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 ebenfalls positive Effekte zugunsten einer Therapie mit Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Risankizumab gegenüber Ustekinumab weder ein Vor- noch ein Nachteil.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Risankizumab auf die untersuchten Morbiditätsendpunkte sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile im Nebenwirkungsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien. Aus den Studien war jedoch jeweils nur etwa ein Drittel der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, die aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation b) erfüllten und gemäß der deutschen Zulassung für eine Therapie mit Ustekinumab geeignet waren.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der hohen und differentiellen Anteile an Patienten, die mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt wurden, als potentiell hoch verzerrt eingestuft. Für den Endpunkt PASI 100, die Endpunkte zur patientenberichteten Symptombefreiheit (PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen) sowie zum DLQI der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden daher ergänzend Sensitivitätsanalysen ausgewertet, bei denen fehlende Werte zum einen durch Last Observation carried forward (LOCF) und zum anderen durch Multiple Imputation (MI) ersetzt wurden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen weisen gegenüber der primären NRI-Analyse konsistente Effekte vergleichbarer Größenordnung auf. Somit konnte anhand der Sensitivitätsanalysen gezeigt werden, dass die Ergebnisse robust sind. Trotz des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene wird daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.

Insgesamt erfolgt eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Beleg.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Skyrizi™ mit dem Wirkstoff Risankizumab. Risankizumab 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 von Risankizumab 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, Brodalumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor, in denen Risankizumab gegenüber Ustekinumab über einen Zeitraum von 52 Wochen verglichen wurde.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich zu Woche 52 sowohl in der Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab. Diese positiven Effekte spiegeln sich auch in der patientenberichteten Symptombefreiung PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen wider. Weitere statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab zeigen sich in den Endpunkten „Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut“ sowie dem Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich anhand des DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 ebenfalls positive Effekte zugunsten einer Therapie mit Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Risankizumab gegenüber Ustekinumab weder ein Vor- noch ein Nachteil.

Somit ergeben sich für Risankizumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ausschließlich positive Effekte in der Morbidität und Lebensqualität ohne Nachteile im Nebenwirkungsprofil. In der Gesamtschau wird daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab festgestellt.

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).

Patientenpopulation a)

Den Angaben zur Patientenpopulation a) werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Stellungnahmeverfahren zu Grunde gelegt.

In Analogie zum Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015 geht der pharmazeutische Unternehmer von 19.800 bis 137.300 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis aus, die für eine systemische und / oder Fototherapie geeignet sind. Patientenpopulation a) umfasst jedoch 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.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten der Gruppe a) werden Daten des Deutschen Psoriasis-Register PsoBest vom Kompetenzzentrum für Versorgungsforschung in der Dermatologie herangezogen. Zunächst wurden die Patienten mit erstmaliger systemischer Therapie identifiziert. Anschließend folgte eine Bestimmung des Anteils derjenigen Patienten, die im Rahmen der erstmaligen systemischen Therapie ein Biologikum erhalten haben. Bei diesen Patienten ist davon auszugehen, dass eine konventionelle Therapie

keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten ließ und sie deshalb zur Patientenpopulation a) zählen.

Berechnungen hingegen, die auf Basis von Apothekenabgabedaten der Datenbank IMS LRx beruhen, werden zur Bestimmung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt, da die Methodik unzureichend beschrieben ist und die der Datenbank zugrunde liegenden Rezeptdaten keine Informationen zur Diagnose beinhalten. Im Vergleich zur Auswertung der Daten des Registers PsoBest ist die Analyse der Datenbank IMS LRx daher als weniger aussagekräftig anzusehen.

Anhand der Auswertung der Daten des PsoBest-Registers wurde ein Anteil von 17,8 % der Patienten mit erstmaliger Systemtherapie identifiziert, die im Rahmen der erstmaligen systemischen Therapie ein Biologikum erhielten. Es kann angenommen werden, dass dieser Anteilswert leicht überschätzt ist, da am PsoBest-Register eher Schwerpunktpraxen und Behandlungszentren teilnehmen, in denen eine überdurchschnittlich häufige Verordnung von Biologika stattfinden dürfte. Den ermittelten Anteilswert überträgt der pharmazeutische Unternehmer auf die Ausgangsbasis von 19.800 bis 137.300 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis aus, die für eine systemische und / oder Fototherapie geeignet sind. Dieser Schritt führt ebenfalls zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientenpopulation a), da der ermittelte Anteilswert auf die Anzahl jener Patienten bezogen werden müsste, die erstmals eine systemische Therapie erhalten haben.

Patientenpopulation b)

Die Patientenzahlen für Patientenpopulation b) beziehen sich auf den Beschluss des G-BA zu Apremilast im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015.

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 Skyrizi® (Wirkstoff: Risankizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2019):

>https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_de.pdf<

Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 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				
Risankizumab	kontinuierlich; alle 12 Wochen	4,3	1	4,3 ³
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
Brodalumab	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 ³

³ 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.⁴ 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/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risankizumab	150 mg	150 mg	2 x 75 mg	4,3	8,6 x 75 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
Brodalumab	210 mg	210 mg	1 x 210 mg	26	26 x 210 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

⁴ Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - Mikrozensus 2017. <https://www.destatis.de> (zuletzt abgerufen am: 26.09.2019)

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					
Risankizumab	2 ILO	6.153,55 €	1,77 €	348,16 €	5.803,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Adalimumab	6 ILO	2.805,00 €	1,77 €	156,92 €	2.646,31 €
Guselkumab	2 ILO	6.468,29 €	1,77 €	0,00 €	6.466,52 €
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	2.805,00 €	1,77 €	156,92 €	2.646,31 €
Brodalumab	6 ILO	4.153,61 €	1,77 €	0,00 €	4.151,84 €
Guselkumab	2 ILO	6.468,29 €	1,77 €	0,00 €	6.466,52 €
Infliximab ⁵	5 PIK	3.649,77 €	1,77 €	293,09 €	3.354,91 €
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	5.186,56 €	1,77 €	292,93 €	4.891,86 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Tabaxe: 1. November 2019

⁵ 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 Risankizumab, 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 erforderlich⁶. 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				
Risankizumab	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 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €

⁶ „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
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 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁷	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁸	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.

⁷ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

⁸ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, welche mit Beschluss von Tildrakizumab am 2. Mai 2019 nochmals angepasst wurde.

Am 2. Mai 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Risankizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Risankizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. August 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. September 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. September 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Oktober 2019 statt.

Mit Schreiben vom 7. Oktober 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Oktober 2019 übermittelt. Das weitere vom IQWiG erstellte Addendum zur Bewertung der Patientenzahlen wurde dem G-BA am 29. Oktober 2019 übermittelt.

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 12. November 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Oktober 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Oktober 2019 22. Oktober 2019 5. November 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. November 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 22. November 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 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. November 2019 (BAnz AT 17.12.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Risankizumab (Plaque-Psoriasis) wie folgt ergänzt:

Risankizumab

Beschluss vom: 22. November 2019
In Kraft getreten am: 22. November 2019
BANz AT 06.01.2020 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. April 2019):

Skyrizi™ wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage 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 Risankizumab 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 Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber Ustekinumab:

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁹

- 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.

2 RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2: Risankizumab vs. Ustekinumab

Mortalität

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Gesamtüberleben					
UltIMMa-1	100	0 (0)	34	0 (0)	n.b.
UltIMMa-2	90	0 (0)	36	0 (0)	n.b.
Gesamt					n.b.

Morbidität

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Hautsymptomatik					
Remission (PASI 100)^b					
UltIMMa-1	100	64 (64,0)	34	5 (14,7)	4,47 [1,97; 10,14]; < 0,001
UltIMMa-2	90	56 (62,2)	36	11 (30,6)	2,07 [1,24; 3,47]; 0,006
Gesamt ^c					2,80 [1,80; 4,36]; < 0,001

⁹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-41) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
PASI 90^b					
UltIMMa-1	100	86 (86,0)	34	13 (38,2)	2,27 [1,47; 3,50]; < 0,001
UltIMMa-2	90	74 (82,2)	36	17 (47,2)	1,74 [1,21; 2,48]; 0,003
Gesamt ^c					1,97 [1,49; 2,60]; < 0,001
PASI 75^b					
UltIMMa-1	100	92 (92,0)	34	25 (73,5)	1,25 [1,01; 1,54]; 0,036 ^d
UltIMMa-2	90	85 (94,4)	36	28 (77,8)	1,21 [0,96; 1,53]; 0,110
Gesamt ^c					1,24 [1,08; 1,43]; 0,002
patientenberichtete Symptombfreiheit					
PSS-Juckreiz 0^b					
UltIMMa-1	100	69 (69,0)	34	13 (38,2)	1,76 [1,13; 2,75]; 0,013
UltIMMa-2	90	67 (74,4)	36	14 (38,9)	1,90 [1,25; 2,90]; 0,003
Gesamt					1,85 [1,36; 2,51]; < 0,001
PSS-Schmerz 0^b					
UltIMMa-1	100	82 (82,0)	34	17 (50,0)	1,59 [1,13; 2,25]; 0,008
UltIMMa-2	90	75 (83,3)	36	21 (58,3)	1,41 [1,06; 1,88]; 0,018
Gesamt					1,49 [1,20; 1,86]; < 0,001
PSS-Rötung 0^b					
UltIMMa-1	100	68 (68,0)	34	12 (35,3)	1,97 [1,23; 3,16]; 0,005
UltIMMa-2	90	68 (75,6)	36	15 (41,7)	1,82 [1,22; 2,71]; 0,003
Gesamt					1,85 [1,37; 2,52]; < 0,001

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
PSS-Brennen 0^b					
UltIMMa-1	100	85 (85,0)	34	23 (67,6)	1,26 [0,98; 1,61]; 0,070 ^d
UltIMMa-2	90	77 (85,6)	36	21 (58,3)	1,47 [1,10; 1,96]; 0,009
Gesamt					1,34 [1,11; 1,63]; 0,002
weitere patientenberichtete Symptomatik (insb. Schuppung, Rissbildung, Blutungen)			keine Daten erhoben ^e		
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0)			keine verwertbaren Daten ^f		
Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0)^{b,g} (ergänzend dargestellt)					
UltIMMa-1	68	34 (50,0)	25	10 (40,0)	1,22 [0,72; 2,06]; 0,454
UltIMMa-2	50	31 (62,0)	22	9 (40,9)	1,52 [0,89; 2,60]; 0,124
Gesamt ^c					1,38 [0,95; 2,01]; 0,090
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)^{b,h}					
UltIMMa-1	91	77 (84,6)	29	15 (51,7)	1,60 [1,11; 2,31]; 0,011
UltIMMa-2	80	66 (82,5)	28	17 (60,7)	1,37 [1,00; 1,87]; 0,052
Gesamt ^c					1,48 [1,17; 1,88]; 0,001

Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^j	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^j	MD [95 %-KI]; p-Wert ^l
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^h)							
UltIMMa-1	99	65,95 (23,07)	12,12 (1,63)	33	70,67 (18,16)	6,14 (2,45)	5,98 [0,84; 11,13]; 0,023
UltIMMa-2	90	66,46 (21,72)	15,80 (1,58)	34	70,50 (21,81)	13,82 (2,48)	1,97 [-3,37; 7,32]; 0,466
Gesamt ^l							4,30 [0,56; 8,04]; 0,025 Hedges' g: 0,32 [0,04; 0,60]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
DLQI (0 oder 1)^b					
UltIMMa-1	100	75 (75,0)	34	19 (55,9)	1,30 [0,96; 1,75]; 0,089
UltIMMa-2	90	69 (76,7)	36	17 (47,2)	1,63 [1,14; 2,34]; 0,008
Gesamt ^c					1,47 [1,16; 1,86]; 0,001

Nebenwirkungen

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)					
UltIMMa-1	100	71 (71,0)	34	28 (82,4)	-
UltIMMa-2	90	63 (70,0)	36	28 (77,8)	-
SUEs					
UltIMMa-1	100	8 (8,0)	34	3 (8,8)	0,91 [0,25; 3,22]; 0,880
UltIMMa-2	90	6 (6,7)	36	3 (8,3)	0,80 [0,21; 3,03]; 0,742
Gesamt ^c					0,85 [0,34; 2,14];

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
					0,738
Abbruch wegen UEs					
UltIMMa-1	100	1 (1,0)	34	1 (2,9)	0,34 [0,02; 5,29]; 0,441
UltIMMa-2	90	0 (0,0)	36	1 (2,8)	0,14 [0,01; 3,25]; 0,218
Gesamt ^c					0,18 [0,02; 1,95]; 0,159
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)					
UltIMMa-1	100	47 (47,0)	34	16 (47,1)	1,00 [0,66; 1,51]; > 0,999 ^m
UltIMMa-2	90	43 (47,8)	36	17 (47,2)	1,01 [0,67; 1,52]; 0,978 ^m
Gesamt					1,01 [0,75; 1,34]; 0,971 ⁿ
<p>a) RR und KI aus generalisiertem linearem Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Log-Link für die Berechnung des RR. Für die Metaanalyse wurde noch zusätzlich die Variable Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.</p> <p>b) Fehlende Werte mittels NRI ersetzt.</p> <p>c) Berechnet aus IPD-Metaanalyse mit festem Effekt.</p> <p>d) Das Modell hat nicht konvergiert, daher wurde das Modell ohne Stratifizierungsvariablen berechnet.</p> <p>e) Für weitere Endpunkte zur patientenberichteten Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen) liegen im Dossier des pU keine Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).</p> <p>f) Ausgewertet wurden nur die Patienten, die zu Beginn der Studie eine palmoplantare Beteiligung hatten (PPASI > 0). Das entsprach nur etwa einem Drittel der ITT-Population.</p> <p>g) Ausgewertet wurden nur die Patienten, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Fingernägel hatten (NAPSI-Finger > 0). Das entsprach nur etwa 64 % der ITT-Population.</p> <p>h) Ausgewertet wurden nur die Patienten, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Kopfhaut hatten (PSSI > 0). Das entsprach > 80 % der ITT-Population (UltIMMa-1: 91,0 % im Risankizumab-Arm und 85,3 % im Ustekinumab-Arm; UltIMMa-2: 88,9 % im Risankizumab-Arm und 77,8 % im Ustekinumab-Arm).</p> <p>i) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>j) Effektschätzung basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Metaanalyse ist zusätzlich noch die Variable Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt.</p> <p>k) positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; positiver Gruppenunterschied bedeutet Vorteil für Risankizumab.</p> <p>l) Berechnet aus Metaanalyse.</p> <p>m) Berechnung des IQWiG; asymptotisches 95 %-KI; p-Wert aus unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode).</p> <p>n) Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel und Haenszel.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; IPD: individuelle Patientendaten; ITT: Intention to treat; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n.b.: nicht berechenbar; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

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. 3.500 – 24.400 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 Skyrizi® (Wirkstoff: Risankizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2019):

>https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_de.pdf<

Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

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:	
Risankizumab	25.149,02 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	25.223,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11.467,34 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11.648,19 €
Guselkumab	21.016,19 €
Ixekizumab	18.086,90 €
Secukinumab	21.104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. November 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:	
Risankizumab	25.149,02 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	25.223,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11.467,34 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11.648,19 €
Brodalumab	17.991,31 €
Guselkumab	21.016,19 €
Infliximab	17.445,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	17.626,38 €
Ixekizumab	18.086,90 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Secukinumab	21.104,24 €
Ustekinumab	21.198,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21.272,51 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 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 22. November 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 22. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 22. November 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 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. November 2019 (BAnz AT 17.12.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Risankizumab (Plaque-Psoriasis) wie folgt ergänzt:

Risankizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. April 2019):

Skyrizi™ wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage 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 Risankizumab 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 Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber Ustekinumab:

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- 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.

2 RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2: Risankizumab vs. Ustekinumab

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-41) sofern nicht anders indiziert.

**Mortalität**

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Gesamtüberleben					
UltIMMa-1	100	0 (0)	34	0 (0)	n. b.
UltIMMa-2	90	0 (0)	36	0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.

Morbidität

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert

Hautsymptomatik**Remission (PASI 100)^b**

UltIMMa-1	100	64 (64,0)	34	5 (14,7)	4,47 [1,97; 10,14]; < 0,001
UltIMMa-2	90	56 (62,2)	36	11 (30,6)	2,07 [1,24; 3,47]; 0,006
Gesamt ^c					2,80 [1,80; 4,36]; < 0,001

PASI 90^b

UltIMMa-1	100	86 (86,0)	34	13 (38,2)	2,27 [1,47; 3,50]; < 0,001
UltIMMa-2	90	74 (82,2)	36	17 (47,2)	1,74 [1,21; 2,48]; 0,003
Gesamt ^c					1,97 [1,49; 2,60]; < 0,001

PASI 75^b

UltIMMa-1	100	92 (92,0)	34	25 (73,5)	1,25 [1,01; 1,54]; 0,036 ^d
UltIMMa-2	90	85 (94,4)	36	28 (77,8)	1,21 [0,96; 1,53]; 0,110
Gesamt ^c					1,24 [1,08; 1,43]; 0,002

patientenberichtete Symptombfreiheit**PSS-Juckreiz 0^b**

UltIMMa-1	100	69 (69,0)	34	13 (38,2)	1,76 [1,13; 2,75]; 0,013
UltIMMa-2	90	67 (74,4)	36	14 (38,9)	1,90 [1,25; 2,90]; 0,003
Gesamt					1,85 [1,36; 2,51]; < 0,001

PSS-Schmerz 0^b

UltIMMa-1	100	82 (82,0)	34	17 (50,0)	1,59 [1,13; 2,25]; 0,008
UltIMMa-2	90	75 (83,3)	36	21 (58,3)	1,41 [1,06; 1,88]; 0,018



Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert		
Gesamt							
PSS-Rötung 0 ^b							
UltIMMa-1	100	68 (68,0)	34	12 (35,3)	1,97 [1,23; 3,16]; 0,005		
UltIMMa-2	90	68 (75,6)	36	15 (41,7)	1,82 [1,22; 2,71]; 0,003		
Gesamt							
PSS-Brennen 0 ^b							
UltIMMa-1	100	85 (85,0)	34	23 (67,6)	1,26 [0,98; 1,61]; 0,070 ^d		
UltIMMa-2	90	77 (85,6)	36	21 (58,3)	1,47 [1,10; 1,96]; 0,009		
Gesamt							
weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung, Blutungen)				keine Daten erhoben ^e			
Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0)				keine verwertbaren Daten ^f			
Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) ^{b, g} (ergänzend dargestellt)							
UltIMMa-1	68	34 (50,0)	25	10 (40,0)	1,22 [0,72; 2,06]; 0,454		
UltIMMa-2	50	31 (62,0)	22	9 (40,9)	1,52 [0,89; 2,60]; 0,124		
Gesamt ^c							
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) ^{b, h}							
UltIMMa-1	91	77 (84,6)	29	15 (51,7)	1,60 [1,11; 2,31]; 0,011		
UltIMMa-2	80	66 (82,5)	28	17 (60,7)	1,37 [1,00; 1,87]; 0,052		
Gesamt ^c							
Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^l
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^k)							
UltIMMa-1	99	65,95 (23,07)	12,12 (1,63)	33	70,67 (18,16)	6,14 (2,45)	5,98 [0,84; 11,13]; 0,023
UltIMMa-2	90	66,46 (21,72)	15,80 (1,58)	34	70,50 (21,81)	13,82 (2,48)	1,97 [-3,37; 7,32]; 0,466
Gesamt ^l							
4,30 [0,56; 8,04]; 0,025 Hedges' g: 0,32 [0,04; 0,60]							



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
DLQI (0 oder 1) ^b					
UltIMMa-1	100	75 (75,0)	34	19 (55,9)	1,30 [0,96; 1,75]; 0,089
UltIMMa-2	90	69 (76,7)	36	17 (47,2)	1,63 [1,14; 2,34]; 0,008
Gesamt ^c					1,47 [1,16; 1,86]; 0,001

Nebenwirkungen

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)					
UltIMMa-1	100	71 (71,0)	34	28 (82,4)	–
UltIMMa-2	90	63 (70,0)	36	28 (77,8)	–
SUEs					
UltIMMa-1	100	8 (8,0)	34	3 (8,8)	0,91 [0,25; 3,22]; 0,880
UltIMMa-2	90	6 (6,7)	36	3 (8,3)	0,80 [0,21; 3,03]; 0,742
Gesamt ^c					0,85 [0,34; 2,14]; 0,738
Abbruch wegen UEs					
UltIMMa-1	100	1 (1,0)	34	1 (2,9)	0,34 [0,02; 5,29]; 0,441
UltIMMa-2	90	0 (0,0)	36	1 (2,8)	0,14 [0,01; 3,25]; 0,218
Gesamt ^c					0,18 [0,02; 1,95]; 0,159
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)					
UltIMMa-1	100	47 (47,0)	34	16 (47,1)	1,00 [0,66; 1,51]; > 0,999 ^m
UltIMMa-2	90	43 (47,8)	36	17 (47,2)	1,01 [0,67; 1,52]; 0,978 ^m
Gesamt					1,01 [0,75; 1,34]; 0,971 ⁿ

a: RR und KI aus generalisiertem linearem Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Log-Link für die Berechnung des RR. Für die Metaanalyse wurde noch zusätzlich die Variable Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.

b: Fehlende Werte mittels NRI ersetzt.

c: Berechnet aus IPD-Metaanalyse mit festem Effekt.

d: Das Modell hat nicht konvergiert, daher wurde das Modell ohne Stratifizierungsvariablen berechnet.

e: Für weitere Endpunkte zur patientenberichteten Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen) liegen im Dossier des pU keine Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

f: Ausgewertet wurden nur die Patienten, die zu Beginn der Studie eine palmoplantare Beteiligung hatten (PPASI > 0). Das entsprach nur etwa einem Drittel der ITT-Population.

g: Ausgewertet wurden nur die Patienten, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Fingernägel hatten (NAPSI-Finger > 0). Das entsprach nur etwa 64 % der ITT-Population.



- h: Ausgewertet wurden nur die Patienten, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Kopfhaut hatten (PSSI > 0). Das entsprach > 80 % der ITT-Population (UltiMMA-1: 91,0 % im Risankizumab-Arm und 85,3 % im Ustekinumab-Arm; UltiMMA-2: 88,9 % im Risankizumab-Arm und 77,8 % im Ustekinumab-Arm).
- i: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- j: Effektschätzung basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen und dem Ausgangswert als Kovariablen, für die Metaanalyse ist zusätzlich noch die Variable Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt.
- k: positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung; positiver Gruppenunterschied bedeutet Vorteil für Risankizumab.
- l: Berechnet aus Metaanalyse.
- m: Berechnung des IQWiG; asymptotisches 95 %-KI; p-Wert aus unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode).
- n: Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel und Haenszel.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; IPD: individuelle Patientendaten; ITT: Intention to treat; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; n. b.: nicht berechenbar; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPASI: Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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. 3 500 bis 24 400 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 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 Skyrizi® (Wirkstoff: Risankizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2019):

>https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_de.pdf<

Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

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:	
Risankizumab	25 149,02 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	25 223,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 467,34 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 648,19 €
Guselkumab	21 016,19 €
Ixekizumab	18 086,90 €
Secukinumab	21 104,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 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:	
Risankizumab	25 149,02 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	25 223,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 467,34 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 648,19 €
Brodalumab	17 991,31 €
Guselkumab	21 016,19 €
Infliximab	17 445,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	17 626,38 €
Ixekizumab	18 086,90 €
Secukinumab	21 104,24 €
Ustekinumab	21 198,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 272,51 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 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 mit Wirkung vom 22. November 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 22. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Mai 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Risankizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. September 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. Oktober 2019 und das Addendum zu den Patientenzahlen am 29. Oktober 2019 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Risankizumab
- **Handelsname:** Skyrizi™
- **Therapeutisches Gebiet:** Plaque-Psoriasis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.09.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.09.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-06-01-D-453)

Modul 1

(PDF 830.19 kB)

Modul 2

(PDF 809.75 kB)

Modul 3A

(PDF 1.66 MB)

Modul 3B

(PDF 1.36 MB)

Modul 4A

(PDF 3.59 MB)

Modul 4B

(PDF 4.72 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2.88 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Risankizumab (Skyrizi™)

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen

- 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

Stand der Information: Mai 2019

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 02.09.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.35 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.09.2019
 - Mündliche Anhörung: 07.10.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155.50 kB)

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 **23.09.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Risankizumab - 2019-06-01-D-453*). 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 07.10.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.10.2019 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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**

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

2. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	23.09.2019
Novartis Pharma GmbH	05.09.2019
UCB Pharma GmbH	17.09.2019
Almirall Hermal GmbH	18.09.2019
Lilly Deutschland GmbH	20.09.2019
Janssen-Cilag GmbH	20.09.2019
Ma – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.09.2019
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	23.09.2019
LEO Pharma GmbH	23.09.2019
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.09.2019
Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V., Dr. Strömer	24.09.2019
Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Prof. Augustin	25.09.2019

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Barbus; Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wolff, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sellenthin, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Unnebrink, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Kramps, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kolb, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Almirall Hermal GmbH						
Kudelko, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sickold, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ma – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V., Dr. Strömer						
Strömer, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

4. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

4.1 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	23. September 2019
Stellungnahme zu	Risankizumab/ Skyrizi™ Vorgangsnummer 2019-06-01-D-453
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG</i> 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>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zu der am 2. September 2019 veröffentlichten Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Risankizumab (Skyrizi™).</p> <p>Risankizumab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.</p> <p>Der G-BA hat folgende Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) festgelegt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Teilanwendungsgebiet</th> <th>ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen</td> <td>Adalimumab oder Secukinumab oder Ixekizumab oder Guselkumab</td> </tr> <tr> <td>B Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben</td> <td>Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab oder Ixekizumab oder Guselkumab</td> </tr> </tbody> </table>		Teilanwendungsgebiet	ZVT	A Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Secukinumab oder Ixekizumab oder Guselkumab	B Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab oder Ixekizumab oder Guselkumab	
Teilanwendungsgebiet	ZVT							
A Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Secukinumab oder Ixekizumab oder Guselkumab							
B Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab oder Ixekizumab oder Guselkumab							

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung zu allgemeinen Aspekten:</p> <p>Risankizumab ist ein IL-23-Inhibitor, der selektiv an die p19-Untereinheit bindet. Eine Behandlung mit Risankizumab alle 12 Wochen nach Induktionsphase führt bei erwachsenen Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zu einer sehr guten und schnellen Wirksamkeit. Dies zeigt sich unter anderem in</p> <ul style="list-style-type: none">• einer großen Verbesserung des Hautbildes, welche langanhaltend bestehen bleibt,• einer starken Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik, wie Juckreiz, Schmerzen, Rötung und Brennen,• einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, so dass ein Großteil der Patienten sich kaum oder gar nicht mehr durch ihre Psoriasis eingeschränkt fühlt. <p>Zudem ist das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Risankizumab sehr gut und zeigt sich vergleichbar mit Ustekinumab nach einem Jahr.</p> <p>Diese positiven Effekte zeigen eine deutliche Überlegenheit gegenüber bisherigen Therapien in allen direkt vergleichenden Studien. Bei systemtherapie-naiven Patienten wurde im Nutzendossier zu Risankizumab (Modul 4A) die deutliche Überlegenheit von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester gezeigt. Wir begrüßen, dass das IQWiG diese Daten ergänzend ausgewertet und dargestellt hat. Diese Auswertung zeigt ausschließlich positive Effekte von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester. Diese beträchtlichen bis erheblichen Vorteile zeigen sich in zahlreichen Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen. Damit sind insgesamt ähnliche Effekte von</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risankizumab gegenüber Fumarsäureester wie bei den bisher bewerteten Wirkstoffen in der Plaque-Psoriasis vorhanden.</p> <p>Bei systemtherapie-vorbehandelten Patienten (Teilanwendungsgebiet B) wurden zahlreiche statistisch signifikante Vorteile von Risankizumab gegenüber Ustekinumab in der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem vergleichbaren Sicherheitsprofil gezeigt. Diese Vorteile hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung bestätigt und sieht ebenso wie AbbVie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab.</p>	
<p>Das Teilanwendungsgebiet A macht einen Anteil von 17,5 % der Gesamtpopulation aus</p> <p>Mit den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Tildrakizumab vom 02.05.2019 wurden vom G-BA sowohl die ZVTen als auch die Teilanwendungsgebiete in der Plaque-Psoriasis geändert. Das aktualisierte Teilanwendungsgebiet A enthält diejenigen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. Die Patienten im Teilanwendungsgebiet A kommen nicht für eine konventionelle Therapie infrage, falls diese als alleinige Therapie keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lässt (siehe Begründung in den Tragenden Gründen zum G-BA Beschluss zu Tildrakizumab) (1). Die entsprechenden Änderungen wurden nach der Einreichung des Dossiers zu Risankizumab festgelegt. Die im Dossier zu Risankizumab dargestellten Patientenzahlen für Teilanwendungsgebiet A beruhen daher noch auf allen Patienten, die ihre erstmalige systemische Therapie erhalten und sind nicht mehr adäquat. Aus diesem Grund wird hiermit eine Berechnung der Größe</p>	<p>Den Angaben zur Patientenpopulation a) werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Stellungnahmeverfahren zu Grunde gelegt.</p> <p>In Analogie zum Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015 geht der pharmazeutische Unternehmer von 19.800 bis 137.300 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis aus, die für eine systemische und / oder Fototherapie geeignet sind. Patientenpopulation a) umfasst jedoch 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.</p> <p>Zur Berechnung der Anzahl der Patienten der Gruppe a) werden Daten des Deutschen Psoriasis-Register PsoBest vom Kompetenzzentrum für Versorgungsforschung in der Dermatologie herangezogen. Zunächst wurden die Patienten mit erstmaliger systemischer Therapie identifiziert. Anschließend folgte eine Bestimmung des Anteils derjenigen Patienten,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Zielpopulation im neuen Teilanwendungsgebiet A vorgelegt.</p> <p>Die Herleitung und Berechnung der Größe der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A wurden anhand zweier Datenquellen vorgenommen. Zum einen wurden Daten aus dem Deutschen Psoriasis Register PsoBest (2) und zum anderen Apothekenabgabedaten basierend auf der Datenbank IMS® LRx von IQVIA (3) herangezogen. Das Heranziehen von zwei unterschiedlichen Quellen für die Herleitung der Größe der Zielpopulation führt dazu, dass die ermittelte Zahl robuster und valider ist.</p> <p>Bei beiden Datenquellen wurde die gleiche Vorgehensweise für die Herleitung der Größe der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A gewählt. Im ersten Schritt wurden alle Patienten, die eine erstmalige systemische Therapie erhalten, ermittelt. Von allen im ersten Schritt ermittelten Patienten wurden dann im zweiten Schritt alle Patienten, welche als erste systemische Therapie eine biologische Therapie erhalten, ermittelt. Diese Patienten entsprechen dem Teilanwendungsgebiet A, da die Patienten nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen und somit eine biologische Therapie als Erstlinientherapie erhalten. Sobald Patienten eine biologische Therapie (allein oder in seltenen Fällen auch eine Kombination mit einer konventionellen Therapie) erhalten, wird davon ausgegangen, dass eine konventionelle Therapie allein nicht ausreicht und somit diese Patienten in die Zielpopulation des Teilanwendungsgebiets A zu zählen sind.</p> <p>Aufgrund dieser Vorgehensweise, welche im Folgenden näher erläutert wird, kann die Größe der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A anteilig anhand der Größe des im Dossier definierten Teilanwendungsgebiets A (alle systemtherapie-naiven Patienten) berechnet werden, welche laut bisherigen G-BA Beschlüssen (1) eine</p>	<p>die im Rahmen der erstmaligen systemischen Therapie ein Biologikum erhalten haben. Bei diesen Patienten ist davon auszugehen, dass eine konventionelle Therapie keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten ließ und sie deshalb zur Patientenpopulation a) zählen.</p> <p>Berechnungen hingegen, die auf Basis von Apothekenabgabedaten der Datenbank IMS LRx beruhen, werden zur Bestimmung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt, da die Methodik unzureichend beschrieben ist und die der Datenbank zugrunde liegenden Rezeptdaten keine Informationen zur Diagnose beinhalten. Im Vergleich zur Auswertung der Daten des Registers PsoBest ist die Analyse der Datenbank IMS LRx daher als weniger aussagekräftig anzusehen.</p> <p>Anhand der Auswertung der Daten des PsoBest-Registers wurde ein Anteil von 17,8 % der Patienten mit erstmaliger Systemtherapie identifiziert, die im Rahmen der erstmaligen systemischen Therapie ein Biologikum erhielten. Es kann angenommen werden, dass dieser Anteilswert leicht überschätzt ist, da am PsoBest-Register eher Schwerpunktpraxen und Behandlungszentren teilnehmen, in denen eine überdurchschnittlich häufige Verordnung von Biologika stattfinden dürfte. Den ermittelten Anteilswert überträgt der pharmazeutische Unternehmer auf die Ausgangsbasis von 19.800 bis 137.300 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis aus, die für eine systemische und / oder Fototherapie geeignet sind. Dieser Schritt führt ebenfalls zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientenpopulation a), da der ermittelte Anteilswert auf die Anzahl jener Patienten bezogen werden müsste, die erstmals eine systemische Therapie erhalten haben.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Größe von ca. 19.800 bis 137.300 Patienten hat.</p> <p><u>Beschreibung des Deutschen Psoriasis Register PsoBest und die Herleitung der Patientenzahlen</u></p> <p>Das Deutsche Psoriasis Register PsoBest erfasst Langzeitdaten von volljährigen Patienten, die mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis diagnostiziert wurden (mit oder ohne Gelenkbeteiligung) und auf ein bestimmtes Biologikum oder konventionelles Systemtherapeutikum erstmalig eingestellt werden. Nach Einschluss durch den behandelnden Dermatologen wird der Behandlungsverlauf über insgesamt 15 Jahre dokumentiert. Aktuell sind mehr als 11.000 Patienten von niedergelassenen Dermatologen oder Kliniken in das Register eingeschlossen. Das Deutsche Psoriasis Register PsoBest ist eine hochwertige Datenquelle, die wissenschaftliche Erkenntnisse zu Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit der Therapien und dem Versorgungsalltag liefert (2, 4, 5). Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A wurden folgende Schritte vorgenommen:</p> <ol style="list-style-type: none">1) <u>Erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis:</u><ul style="list-style-type: none">• Patienten, die im Register bis zum 31.12.2018 erfasst wurden.• Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis (PASI >10) zu Therapiebeginn.2) <u>Erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die eine erstmalige Systemtherapie erhalten:</u><ul style="list-style-type: none">• Patienten, die eine Systemtherapie im Jahr 2017 oder	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2018 gestartet haben. Es werden die letzten zwei Jahre betrachtet, um die Aktualität der Daten zu gewährleisten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemtherapien wurden dabei wie folgt definiert und klassifiziert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht-biologische systemische Therapien umfassen Methotrexat, Ciclosporin, Fumarsäureester, Apremilast, Retinoide und Photochemotherapie (PUVA). ○ Biologische systemische Therapien umfassen Certolizumab, Adalimumab, Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab, Guselkumab, Tildrakizumab, Etanercept, Infliximab und Ustekinumab. • Patienten, die vor dem Start der Systemtherapie im Jahr 2017 oder 2018 keine vorherige Systemtherapie erhalten haben. Es wurden dabei vorherige Systemtherapien berücksichtigt, die der Patient beim Einschluss in das Register als Vortherapie angab oder während des Einschlusses in dem Register erhielt. <p>3) <u>Erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine biologische Therapie erhalten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die als erstmalige systemische Therapie eine biologische Therapie (wie in Schritt 2 oben definiert) erhalten haben. Dabei werden sowohl Patienten, die eine alleinige biologische Therapie, als auch Patienten, die 	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichzeitig sowohl eine biologische als auch eine nicht-biologische Therapie als erstmalige Systemtherapie erhalten, hinzugezählt.</p> <p>Die über die oben beschriebenen Schritte 1) bis 3) ermittelte Größe der Zielpopulation stellt aus Sicht von AbbVie aus den folgenden Gründen ein valides Ergebnis dar. Die Patienten, welche im Deutschen Psoriasis Register PsoBest erfasst werden, entsprechen dem Patientenkollektiv, welches dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Risankizumab entspricht, nämlich erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Wie oben erwähnt, hat das Register bereits mehrere tausend Patienten eingeschlossen und beobachtet, wodurch eine große und repräsentative Stichprobe entsteht. Zudem werden in dieser Analyse die aktuellsten Daten betrachtet, welche die aktuelle Versorgungsrealität und Behandlungsabläufe widerspiegeln. Da das Register ausschließlich Patienten aus Deutschland erfasst, ist eine Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungsalltag in Deutschland gegeben.</p> <p>Die ermittelte Größe der Zielpopulation kann aus Sicht von AbbVie dennoch leicht überschätzt sein. Im Register können sich zwar alle dermatologischen Praxen und Klinikambulanzen anmelden, jedoch wird davon ausgegangen, dass die angemeldeten eher Schwerpunktpraxen und Behandlungszentren sind, bei denen aufgrund ihrer Erfahrung tendenziell eine überdurchschnittliche Verordnung von Biologika stattfindet. Weiterhin könnten auch schwerere oder länger erkrankte Patienten, die eher eine Biologika-Therapie erhalten, in diesen Praxen und Ambulanzen behandelt und somit in das Register eingeschlossen werden.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt betrachtet sind die Daten aus dem Deutschen Psoriasis Register PsoBest zur Herleitung der Größe der Zielpopulation geeignet.</p> <p><u>Beschreibung der Apothekenabgabedaten und der Herleitung der Patientenzahlen</u></p> <p>Für die Herleitung der Größe der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A mit Hilfe von Apothekenabgabedaten wurden Daten aus der Datenbank IMS® LRx von IQVIA herangezogen. Diese liefern anonymisierte behandlungsorientierte Verordnungsinformationen.¹⁰ IMS® LRx erfasst eingelöste GKV-Rezepte und stellt arztübergreifende und apothekenübergreifende Therapie- und Behandlungsverläufe aus dem Versorgungsalltag tagesgenau und longitudinal dar, teilweise rückblickend bis 2008. Dabei liegen unter anderem Informationen zur Medikation und der verordneten Facharztgruppe vor. Die Datenbank deckt ca. 82 % aller deutschlandweit eingelösten GKV-Rezepte ab.</p> <p>Die Analyse der Apothekenabgabedaten wurde im August 2019 durchgeführt mit einer Datenbasis zum Stand Juni 2019. Es wurden dabei die Patientenanteile der letzten drei Jahre vor Juni 2019 betrachtet. Pro Jahr stand in diesem Analysezeitraum eine Studienkohorte von durchschnittlich über 17.000 Patienten zur Verfügung, die eine erstmalige systemische Therapie vom Dermatologen verordnet bekommen haben.</p> <p>Für die Herleitung der Größe der Zielpopulation im</p>	

¹⁰ Die in diesem Dokument im Zusammenhang mit Daten verwendeten Begriffe „Patient, Arzt, Arztpraxis, Verordner oder Apotheke“ bezeichnen keine personenbezogenen, sondern ausschließlich anonymisierte Informationen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teilanwendungsgebiet A wurden folgende Schritte vorgenommen:</p> <p>1) <u>Patienten mit einer Verordnung einer systemischen Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Alle Verordnungen von Dermatologen im Zeitraum von Juli 2016 bis Juni 2019.• Verordnung einer nicht-biologischen oder biologischen systemischen Therapie. Die erste Verordnung einer systemischen Therapie innerhalb des festgelegten Zeitraums wurde dabei als deren erste systemische Therapie definiert, während Folgeverordnungen nicht weiter betrachtet wurden.• Systemische Therapien wurden dabei wie folgt definiert und klassifiziert:<ul style="list-style-type: none">○ Nicht-biologische Therapien umfassen Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin, Acitretin und Apremilast.○ Biologische Therapien umfassen Adalimumab, Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab, Guselkumab, Etanercept, Infliximab, Certolizumab, Tildrakizumab, Risankizumab und Ustekinumab. <p>2) <u>Systemtherapie-naive Patienten mit einer erstmaligen Verordnung einer systemischen Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten, die vor der erstmaligen Verordnung einer systemischen Therapie im oben genannten Zeitraum keinerlei weitere systemische Therapien erhalten haben.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine vorherige systemische Therapie konnte dabei für jeden Patienten so lange zurückverfolgt werden wie dieser in der Datenbank erfasst war, teilweise bis 2008. Verordnungen aller Fachgruppen in LRx wurden bei der Vortherapie berücksichtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden ausschließlich Patienten betrachtet, welche mindestens in den letzten 12 Monaten vor der ersten Verordnung einer Systemtherapie im oben genannten Zeitraum in der Datenbank erfasst waren. <p>3) <u>Patienten mit einer Verordnung einer biologischen Therapie als erstmalige systemische Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die als erstmalige systemische Therapie eine biologische Therapie (wie in Schritt 1 definiert) erhalten haben. Dabei werden sowohl Patienten, die eine alleinige biologische Therapie als auch Patienten, die gleichzeitig sowohl eine biologische als auch eine nicht-biologische Therapie als erstmalige Systemtherapie erhalten, hinzugezählt. <p>Die über die Schritte 1) bis 3) ermittelte Größe der Zielpopulation stellt aus folgenden Gründen aus Sicht von AbbVie ein valides Ergebnis dar. Die Daten decken mit ca. 82 % einen Großteil aller GKV-Rezepte ab. Weiterhin sind mehrere tausend Patienten betrachtet worden und es gibt keine Einschränkung auf bestimmte Dermatologen oder Patienten, wodurch eine Repräsentativität der Zielpopulation gegeben ist. Somit können die Ergebnisse auf die GKV-Zielpopulation übertragen werden. Zudem sind die dargestellten Daten sehr aktuell, wodurch die aktuelle Versorgungsrealität wiedergespiegelt wird. Da ausschließlich GKV-</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rezepte innerhalb von Deutschland erfasst werden, ist eine Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungsalltag in Deutschland gegeben. Da die Apothekenabgabedaten ausschließlich Rezeptdaten beinhalten, sind keine Aussagen zur Diagnose vorhanden. Für diese Analyse wird der Einfluss der fehlenden Diagnose jedoch als gering betrachtet, da die Verordnung durch einen Dermatologen nachvollziehbar ist. Insgesamt sind die Daten für die Herleitung der Größe der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A geeignet.</p> <p><u>Ergebnisse und Berechnung der Größe der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A</u></p> <p>Wie in Tabellen 1 und 2 dargestellt, liegt der Anteil des Teilanwendungsgebiets A an allen systemtherapie-naiven Patienten laut den Registerdaten für die Jahre 2017 und 2018 bei 17,8 % und laut den Apothekenabgabedaten zwischen 11,9 % und 14,9 %. Aufgrund des steigenden Anteils des Einsatzes von Biologika in der Erstlinientherapie in den letzten Jahren wird zur Berechnung der Zielpopulation aus den Apothekenabgabedaten der aktuellste Wert 14,9 % aus dem Zeitraum 07/2018 bis 06/2019 herangezogen. Somit ergibt sich eine Spanne aus diesen beiden Quellen von 14,9 % - 17,8 % des Teilanwendungsgebiets A an allen systemtherapie-naiven Patienten.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p><i>Tabelle 1: Ergebnisse zu den Erstlinientherapien im PsoBest-Register</i></p> <table border="1" data-bbox="152 459 1077 715"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 459 875 612">Anteil der Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die als erste systemische Therapie folgende Therapie erhalten haben (an allen systemtherapie-naiven Patienten)</th> <th colspan="2" data-bbox="875 459 1077 612">2017/2018</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 612 875 663">Biologische Therapie</td> <td colspan="2" data-bbox="875 612 1077 663">17,8 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 663 875 715">Nicht-biologische Therapie</td> <td colspan="2" data-bbox="875 663 1077 715">82,2 %</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Tabelle 2: Ergebnisse zu den Erstlinientherapien in den Apothekenabgabedaten</i></p> <table border="1" data-bbox="152 767 1077 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 767 685 1018">Anteil an Patienten mit einer Verordnung folgender Therapie als erste Verordnung einer systemischen Therapie an allen Patienten, die eine erstmalige Systemtherapie erhalten haben</th> <th data-bbox="685 767 815 1018">07/16 - 06/17</th> <th data-bbox="815 767 945 1018">07/17 - 06/18</th> <th data-bbox="945 767 1077 1018">07/18 - 06/19</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 1018 685 1069">Nicht-biologische Therapie (allein)</td> <td data-bbox="685 1018 815 1069">88,1 %</td> <td data-bbox="815 1018 945 1069">87,1 %</td> <td data-bbox="945 1018 1077 1069">85,1 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1069 685 1120">Biologische Therapie (allein)</td> <td data-bbox="685 1069 815 1120">9,1 %</td> <td data-bbox="815 1069 945 1120">10,6 %</td> <td data-bbox="945 1069 1077 1120">12,6 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1120 685 1257">Biologische Therapie (in Kombination mit einer nicht-biologischen Therapie)</td> <td data-bbox="685 1120 815 1257">2,8 %</td> <td data-bbox="815 1120 945 1257">2,3 %</td> <td data-bbox="945 1120 1077 1257">2,3 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1257 685 1390">Biologische Therapie (allein oder in Kombination mit einer nicht-biologischen Therapie)</td> <td data-bbox="685 1257 815 1390">11,9 %</td> <td data-bbox="815 1257 945 1390">12,9 %</td> <td data-bbox="945 1257 1077 1390">14,9 %</td> </tr> </tbody> </table>	Anteil der Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die als erste systemische Therapie folgende Therapie erhalten haben (an allen systemtherapie-naiven Patienten)	2017/2018		Biologische Therapie	17,8 %		Nicht-biologische Therapie	82,2 %		Anteil an Patienten mit einer Verordnung folgender Therapie als erste Verordnung einer systemischen Therapie an allen Patienten, die eine erstmalige Systemtherapie erhalten haben	07/16 - 06/17	07/17 - 06/18	07/18 - 06/19	Nicht-biologische Therapie (allein)	88,1 %	87,1 %	85,1 %	Biologische Therapie (allein)	9,1 %	10,6 %	12,6 %	Biologische Therapie (in Kombination mit einer nicht-biologischen Therapie)	2,8 %	2,3 %	2,3 %	Biologische Therapie (allein oder in Kombination mit einer nicht-biologischen Therapie)	11,9 %	12,9 %	14,9 %				
Anteil der Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die als erste systemische Therapie folgende Therapie erhalten haben (an allen systemtherapie-naiven Patienten)	2017/2018																																
Biologische Therapie	17,8 %																																
Nicht-biologische Therapie	82,2 %																																
Anteil an Patienten mit einer Verordnung folgender Therapie als erste Verordnung einer systemischen Therapie an allen Patienten, die eine erstmalige Systemtherapie erhalten haben	07/16 - 06/17	07/17 - 06/18	07/18 - 06/19																														
Nicht-biologische Therapie (allein)	88,1 %	87,1 %	85,1 %																														
Biologische Therapie (allein)	9,1 %	10,6 %	12,6 %																														
Biologische Therapie (in Kombination mit einer nicht-biologischen Therapie)	2,8 %	2,3 %	2,3 %																														
Biologische Therapie (allein oder in Kombination mit einer nicht-biologischen Therapie)	11,9 %	12,9 %	14,9 %																														

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da die Anzahl aller systemtherapie-naiven Patienten bereits in bisherigen G-BA Beschlüssen in dieser Indikation und im Modul 3A des Nutzendossiers zu Risankizumab berechnet wurde, wird diese Größe von ca. 19.800 – 137.300 Patienten für die Berechnung der Größe der Zielpopulation des Teilanwendungsgebiets A herangezogen. Um diese nun zu berechnen, kann die oben anhand beider Datenquellen berechnete Spanne von 14,9 % - 17,8 % mit der Größe der systemtherapie-naiven Patienten multipliziert werden. Die Untergrenze ergibt sich aus der Multiplikation von 14,9 % und 19.800 Patienten, die Obergrenze aus der Multiplikation von 17,8 % und 137.300 Patienten. Somit ergibt sich insgesamt eine Größe der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A von ca. <u>3.000 – 24.400</u> Patienten. Da das Teilanwendungsgebiet B mit 32.400 – 97.100 Patienten bereits vom G-BA festgelegt wurde, ergibt sich somit eine Zielpopulation im gesamten Anwendungsgebiet von 35.400 – 121.500.</p> <p>Fazit: Somit macht das Teilanwendungsgebiet A im Mittel einen Anteil von 17,5 % an der Gesamtpopulation des Anwendungsgebiets von Risankizumab aus.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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. 27f	<p>Teilanwendungsgebiet B: Die Aussagesicherheit der Ergebnisse auf Endpunktebene ist hoch; somit ist ein Beleg für einen Zusatznutzen für Endpunkte mit signifikantem Vorteil abzuleiten</p> <p>Das IQWiG stuft in seiner Nutzenbewertung das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte im Teilanwendungsgebiet B außer Gesamtmortalität und Nebenwirkungen als hoch ein. Dies begründet das IQWiG mit dem hohen und differenziellen Anteil an Patienten mit fehlenden Werten, die mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt werden. Es weist darauf hin, dass Sensitivitätsanalysen mittels Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) oder Multiple Imputation (MI) nur für PASI 100 eingereicht wurden, jedoch nicht für andere Endpunkte. Die Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PASI 100 zeigen konsistente Ergebnisse, daher stuft das IQWiG die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht ab.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Entsprechend der Anregung des IQWiG in der Nutzenbewertung</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>reicht AbbVie hiermit Sensitivitätsanalysen für die Responderanalysen weiterer Endpunkte, für die ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab vorlag und ein Zusatznutzen abgeleitet wurde (Psoriasis Symptoms Scale [PSS]-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung, PSS-Brennen, Dermatology Life Quality Index [DLQI] und Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) nach (6-8). Die folgenden Tabellen (Tabellen 3 - 8) zeigen Sensitivitätsanalysen zu den Responderanalysen der Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung, PSS-Brennen, DLQI und PSSI. Dabei wurden fehlende Werte einmal mittels LOCF und einmal mittels MI imputiert.</p> <p><i>Tabelle 3: Ergebnisse für PSS (Juckreiz) von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalysen)</i></p> <table border="1" data-bbox="280 1013 1153 1388"> <thead> <tr> <th></th> <th>Risankizumab</th> <th>Ustekinumab</th> <th colspan="3">Risankizumab v.s. Ustekinumab</th> </tr> <tr> <th>Endpunkt Studie</th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>RR¹ [95 %-KI] p-Wert</th> <th>OR¹ [95 %-KI] p-Wert</th> <th>RD¹ [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz v von 0) zu Woche 52 - LOCF</td> </tr> <tr> <td>UltIMMa-1</td> <td>71/100 (71)</td> <td>14/33 (42,4)</td> <td>1,62 [1,07; 2,46] 0,023</td> <td>3,41 [1,49; 7,81] 0,004</td> <td>29,37 [9,67; 49,06] 0,003</td> </tr> <tr> <td>UltIMMa-2</td> <td>69/90 (76,7)</td> <td>16/36</td> <td>1,73 [1,18; 2,52]</td> <td>4,61 [1,95; 10,92]</td> <td>32,46 [14,31; 50,6]</td> </tr> </tbody> </table>		Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab v.s. Ustekinumab			Endpunkt Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ¹ [95 %-KI] p-Wert	OR ¹ [95 %-KI] p-Wert	RD ¹ [95 %-KI] p-Wert	Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz v von 0) zu Woche 52 - LOCF						UltIMMa-1	71/100 (71)	14/33 (42,4)	1,62 [1,07; 2,46] 0,023	3,41 [1,49; 7,81] 0,004	29,37 [9,67; 49,06] 0,003	UltIMMa-2	69/90 (76,7)	16/36	1,73 [1,18; 2,52]	4,61 [1,95; 10,92]	32,46 [14,31; 50,6]	<p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der hohen und differentiellen Anteile an Patienten, die mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt wurden, als potentiell hoch verzerrt eingestuft. Für den Endpunkt PASI 100, die Endpunkte zur patientenberichteten Symptomfreiheit (PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen) sowie zum DLQI der gesundheitsgezogenen Lebensqualität wurden daher ergänzend Sensitivitätsanalysen ausgewertet, bei denen fehlende Werte zum einen durch Last Observation carried forward (LOCF) und zum anderen durch Multiple Imputation (MI) ersetzt wurden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen weisen gegenüber der primären NRI-Analyse konsistente Effekte vergleichbarer Größenordnung auf. Somit konnte anhand der Sensitivitätsanalysen gezeigt werden, dass die Ergebnisse robust sind. Trotz des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene wird daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.</p> <p>Insgesamt erfolgt eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Beleg.</p>
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab v.s. Ustekinumab																													
Endpunkt Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ¹ [95 %-KI] p-Wert	OR ¹ [95 %-KI] p-Wert	RD ¹ [95 %-KI] p-Wert																											
Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz v von 0) zu Woche 52 - LOCF																																
UltIMMa-1	71/100 (71)	14/33 (42,4)	1,62 [1,07; 2,46] 0,023	3,41 [1,49; 7,81] 0,004	29,37 [9,67; 49,06] 0,003																											
UltIMMa-2	69/90 (76,7)	16/36	1,73 [1,18; 2,52]	4,61 [1,95; 10,92]	32,46 [14,31; 50,6]																											

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
		(44,4)	0,005	<0,001	< 0,001	
	Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	140/190 (73,7)	30/69 (43,5)	1,69 [1,28; 2,24] < 0,001	3,83 [2,13; 6,9] < 0,001	30,69 [17,53; 43,84] < 0,001
	Interaktion stest ²		0,887			
	Anteil der Patienten ohne Juckreiz (PSS Juckreiz von 0) zu Woche 52 - MI					
	UltIMMa-1	69,30/100 (69,3)	13,05/33 (39,5)	1,70 [1,09; 2,65] 0,019	3,50 [1,52; 8,08] 0,003	30,31 [10,68; 49,95] 0,002
	UltIMMa-2	67,15/90 (74,6)	13,30/36 (36,9)	2,01 [1,29; 3,14] 0,002	5,67 [2,34; 13,77] < 0,001	38,44 [19,99; 56,89] < 0,001
	Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	136,45/190 (71,8)	26,35/69 (38,2)	1,88 [1,37; 2,57] < 0,001	4,34 [2,39; 7,88] < 0,001	33,97 [20,91; 47,03] < 0,001
	Interaktion stest ²		0,629			
	<p>1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD, Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen, 2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell</p> <p>Für LOCF: Patienten, die ausschließlich einen Baseline-Wert hatten, werden von der Analyse</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>ausgeschlossen. Für MI: Ein Patient (im Ustekinumab-Arm) hat keinen beobachteten Wert und wurde daher von der Analyse ausgeschlossen</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p> <p><i>Tabelle 4: Ergebnisse für PSS (Schmerz) von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalysen)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Risankizumab</th> <th>Ustekinumab</th> <th colspan="3">Risankizumab v.s. Ustekinumab</th> </tr> <tr> <th>Endpunkt Studie</th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>RR¹ [95 %-KI] p-Wert</th> <th>OR¹ [95 %-KI] p-Wert</th> <th>RD¹ [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 52 - LOCF</td> </tr> <tr> <td>UltIMMa-1</td> <td>85/100 (85,0)</td> <td>18/33 (54,6)</td> <td>1,50 [1,08; 2,08] 0,014</td> <td>4,89 [1,96; 12,17] 0,001</td> <td>28,86 [10,06; 47,66] 0,003</td> </tr> <tr> <td>UltIMMa-2</td> <td>77/90 (85,6)</td> <td>24/36 (66,7)</td> <td>1,28 [1,01; 1,63] 0,045</td> <td>3,47 [1,33; 9,07] 0,011</td> <td>19,23 [2,49; 35,97] 0,024</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)</td> <td>162/190 (85,3)</td> <td>42/69 (60,9)</td> <td>1,37 [1,13; 1,67] 0,002</td> <td>4,16 [2,16; 8,02] < 0,001</td> <td>23,84 [11,23; 36,45] < 0,001</td> </tr> <tr> <td>Interaktion</td> <td></td> <td></td> <td>0,383</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab v.s. Ustekinumab			Endpunkt Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ¹ [95 %-KI] p-Wert	OR ¹ [95 %-KI] p-Wert	RD ¹ [95 %-KI] p-Wert	Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 52 - LOCF						UltIMMa-1	85/100 (85,0)	18/33 (54,6)	1,50 [1,08; 2,08] 0,014	4,89 [1,96; 12,17] 0,001	28,86 [10,06; 47,66] 0,003	UltIMMa-2	77/90 (85,6)	24/36 (66,7)	1,28 [1,01; 1,63] 0,045	3,47 [1,33; 9,07] 0,011	19,23 [2,49; 35,97] 0,024	Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	162/190 (85,3)	42/69 (60,9)	1,37 [1,13; 1,67] 0,002	4,16 [2,16; 8,02] < 0,001	23,84 [11,23; 36,45] < 0,001	Interaktion			0,383			
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab v.s. Ustekinumab																																									
Endpunkt Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ¹ [95 %-KI] p-Wert	OR ¹ [95 %-KI] p-Wert	RD ¹ [95 %-KI] p-Wert																																							
Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 52 - LOCF																																												
UltIMMa-1	85/100 (85,0)	18/33 (54,6)	1,50 [1,08; 2,08] 0,014	4,89 [1,96; 12,17] 0,001	28,86 [10,06; 47,66] 0,003																																							
UltIMMa-2	77/90 (85,6)	24/36 (66,7)	1,28 [1,01; 1,63] 0,045	3,47 [1,33; 9,07] 0,011	19,23 [2,49; 35,97] 0,024																																							
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	162/190 (85,3)	42/69 (60,9)	1,37 [1,13; 1,67] 0,002	4,16 [2,16; 8,02] < 0,001	23,84 [11,23; 36,45] < 0,001																																							
Interaktion			0,383																																									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																																									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">stest²</th> <th style="width: 15%;"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 52 - MI</td> </tr> <tr> <td>UltIMMa-1</td> <td>82,65/100 (82,7)</td> <td>17,05/33 (51,7)</td> <td>1,54 [1,09; 2,17] 0,014</td> <td>4,68 [1,89; 11,63] 0,001</td> <td>29,82 [10,91; 48,72] 0,002</td> </tr> <tr> <td>UltIMMa-2</td> <td>75,30/90 (83,7)</td> <td>20,80/36 (57,8)</td> <td>1,44 [1,07; 1,95] 0,018</td> <td>4,53 [1,74; 11,83] 0,002</td> <td>26,37 [8,03; 44,7] 0,005</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)</td> <td>157,95/190 (83,1)</td> <td>37,85/69 (54,9)</td> <td>1,49 [1,19; 1,87] 0,001</td> <td>4,61 [2,40; 8,85] < 0,001</td> <td>28,18 [15,01; 41,35] < 0,001</td> </tr> <tr> <td>Interaktion stest²</td> <td colspan="2"></td> <td>0,683</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					stest ²						Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 52 - MI						UltIMMa-1	82,65/100 (82,7)	17,05/33 (51,7)	1,54 [1,09; 2,17] 0,014	4,68 [1,89; 11,63] 0,001	29,82 [10,91; 48,72] 0,002	UltIMMa-2	75,30/90 (83,7)	20,80/36 (57,8)	1,44 [1,07; 1,95] 0,018	4,53 [1,74; 11,83] 0,002	26,37 [8,03; 44,7] 0,005	Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	157,95/190 (83,1)	37,85/69 (54,9)	1,49 [1,19; 1,87] 0,001	4,61 [2,40; 8,85] < 0,001	28,18 [15,01; 41,35] < 0,001	Interaktion stest ²			0,683			
stest ²																																										
Anteil der Patienten ohne Schmerz (PSS Schmerz von 0) zu Woche 52 - MI																																										
UltIMMa-1	82,65/100 (82,7)	17,05/33 (51,7)	1,54 [1,09; 2,17] 0,014	4,68 [1,89; 11,63] 0,001	29,82 [10,91; 48,72] 0,002																																					
UltIMMa-2	75,30/90 (83,7)	20,80/36 (57,8)	1,44 [1,07; 1,95] 0,018	4,53 [1,74; 11,83] 0,002	26,37 [8,03; 44,7] 0,005																																					
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	157,95/190 (83,1)	37,85/69 (54,9)	1,49 [1,19; 1,87] 0,001	4,61 [2,40; 8,85] < 0,001	28,18 [15,01; 41,35] < 0,001																																					
Interaktion stest ²			0,683																																							
	<p>1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.</p> <p>2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell</p> <p>Für LOCF: Patienten, die ausschließlich einen Baseline-Wert hatten, werden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Für MI: Ein Patient (im Ustekinumab-Arm) hat keinen beobachteten Wert und wurde daher von der Analyse ausgeschlossen</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>																																									

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
Tabelle 5: Ergebnisse für PSS (Rötung) von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalysen)						
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab v.s. Ustekinumab			
Endpunkt Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ¹ [95 %-KI] p-Wert	OR ¹ [95 %-KI] p-Wert	RD ¹ [95 %-KI] p-Wert	
Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 52 - LOCF						
UltIMMa-1	70/100 (70,0)	12/33 (36,4)	1,97 [1,23; 3,15] 0,005	4,24 [1,83; 9,84] 0,001	33,46 [14,7; 52,23] < 0,001	
UltIMMa-2	70/90 (77,8)	18/36 (50,0)	1,55 [1,1; 2,17] 0,011	4,41 [1,80; 10,79] 0,001	29,29 [11,05; 47,54] 0,002	
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	140/190 (73,7)	30/69 (43,5)	1,67 [1,27; 2,21] < 0,001	4,04 [2,22; 7,36] < 0,001	30,9 [17,81; 43,99] < 0,001	
Interaktionstest ²			0,447			
Anteil der Patienten ohne Rötung (PSS Rötung von 0) zu Woche 52 - MI						
UltIMMa-1	68,30/100 (68,3)	12,00/33 (36,4)	1,91 [1,19; 3,07] 0,007	3,85 [1,66; 8,89] 0,002	31,46 [12,58; 50,34] 0,001	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
	UltIMMa-2	68,20/90 (75,8)	15,20/36 (42,2)	1,80 [1,21; 2,68] 0,004	5,43 [2,19; 13,41] < 0,001	35,24 [16,89; 53,58] < 0,001
	Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	136,50/190 (71,8)	27,20/69 (39,4)	1,82 [1,34; 2,47] < 0,001	4,32 [2,37; 7,9] < 0,001	33,18 [20,18; 46,18] < 0,001
	Interaktion stest ²			0,904		
	<p>1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD, Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen, 2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell</p> <p>Für LOCF: Patienten, die ausschließlich einen Baseline-Wert hatten, werden von der Analyse ausgeschlossen. Für MI: Ein Patient (im Ustekinumab-Arm) hat keinen beobachteten Wert und wurde daher von der Analyse ausgeschlossen</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>					

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>Tabelle 6: Ergebnisse für PSS (Brennen) von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalysen)</i>					
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab v.s. Ustekinumab		
Endpunkt Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ¹ [95 %-KI] p-Wert	OR ¹ [95 %-KI] p-Wert	RD ¹ [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 52 - LOCF					
UltIMMa-1	88/100 (88,0)	24/33 (72,7)	1,21 [0,97; 1,51] 0,091 ³	2,71 [1,00; 7,34] 0,049	12,90 [-5,21; 31] 0,163
UltIMMa-2	79/90 (87,8)	26/36 (72,2)	1,22 [0,98; 1,51] 0,075	2,85 [1,07; 7,63] 0,037	15,67 [-0,37; 31,7] 0,056
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	167/190 (87,9)	50/69 (72,5)	1,20 [1,03; 1,41] 0,022	2,79 [1,40; 5,56] 0,004	14,83 [3,16; 26,51] 0,013
Interaktionstest ²			0,925		
Anteil der Patienten ohne Brennen (PSS Brennen von 0) zu Woche 52 - MI					
UltIMMa-1	85,30/100 (85,3)	23,10/33 (70,0)	1,13 [0,92; 1,38] 0,240	2,45 [0,94; 6,44] 0,068	12,97 [-5,32; 31,25] 0,164

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
	UltIMMa-2	77,60/90 (86,2)	20,55/36 (57,1)	1,52 [1,12; 2,05] 0,007	5,12 [1,98; 13,24] <0,001	29,39 [11,41; 47,38] 0,001
	Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	162,90/190 (85,7)	43,65/69 (63,3)	1,34 [1,11; 1,63] 0,003	3,57 [1,86; 6,85] 0<0,001	22,02 [9,33; 34,71] 0,001
	Interaktion stest ²			0,260		
	<p>1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD, Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen, 2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell 3: Modell hat nicht konvergiert, daher wurde das Modell ohne Stratifizierungsvariablen berechnet</p> <p>Für LOCF: Patienten, die ausschließlich einen Baseline-Wert hatten, werden von der Analyse ausgeschlossen. Für MI: Ein Patient (im Ustekinumab-Arm) hat keinen beobachteten Wert und wurde daher von der Analyse ausgeschlossen</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PSS: Psoriasis Symptoms Scale; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>					

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>Tabelle 7: Ergebnisse für PSSI von 0 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltiMMa-1 und UltiMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalysen)</i>					
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab v.s. Ustekinumab		
Endpunkt Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ¹ [95 %-KI] p-Wert	OR ¹ [95 %-KI] p-Wert	RD ¹ [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI v on 0) zu Woche 52 - LOCF					
UltiMMa-1	81/90 (90,0)	16/29 (55,2)	1,63 [1,17; 2,29] 0,004	7,41 [2,68; 20,52] <0,001	34,72 [15,39; 54,06] <0,001
UltiMMa-2	70/80 (87,5)	19/26 (73,1)	1,20 [0,94; 1,53] 0,154	3,55 [1,05; 12,03] 0,042	15,29 [-3,51; 34,09] 0,111
Meta-Analyse (UltiMMa-1 + UltiMMa-2)	151/170 (88,8)	35/55 (63,6)	1,38 [1,12; 1,70] 0,002	4,91 [2,33; 10,37] <0,001	24,85 [11,14; 38,57] <0,001
Interaktionstest ²			0,180		
Anteil der Patienten ohne Kopfhautpsoriasis (PSSI v on 0) zu Woche 52 - MI					
UltiMMa-1	77,15/91 (84,8)	15,05/29 (51,9)	1,60 [1,11; 2,31] 0,011	5,32 [2,05; 13,82] <0,001	31,95 [11,89; 52,01] 0,002

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
	UltIMMa-2	66,20/80 (82,8)	17,05/28 (60,9)	1,37 [1,00; 1,87] 0,052	3,86 [1,35; 10,99] 0,011	23,41 [2,96; 43,86] 0,025
	Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	143,35/171 (83,8)	32,10/57 (56,3)	1,48 [1,17; 1,88] 0,001	4,35 [2,19; 8,63] <0,001	27,75 [13,60; 41,90] <0,001
	Interaktion stest ²			0,518		
	<p>1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.</p> <p>2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell</p> <p>Für LOCF: Patienten, die ausschließlich einen Baseline-Wert hatten, werden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Für MI: Ein Patient (im Ustekinumab-Arm) hat keinen beobachteten Wert und wurde daher von der Analyse ausgeschlossen</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
Tabelle 8: Ergebnisse für DLQI von 0 oder 1 (Responder) zu Woche 52 in den RCT UltIMMa-1 und UltIMMa-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) (Sensitivitätsanalysen)						
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab v.s. Ustekinumab			
Endpunkt Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ¹ [95 %-KI] p-Wert	OR ¹ [95 %-KI] p-Wert	RD ¹ [95 %-KI] p-Wert	
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 - LOCF						
UltIMMa-1	78/99 (78,8)	20/33 (60,6)	1,24 [0,95; 1,62] 0,116	2,70 [1,07; 6,82] 0,036	18,53 [-0,13; 37,18] 0,052	
UltIMMa-2	72/90 (80,0)	19/35 (54,3)	1,47 [1,07; 2,03] 0,018	3,44 [1,46; 8,12] 0,005	25,86 [7,28; 44,43] 0,006	
Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	150/189 (79,4)	39/68 (57,4)	1,38 [1,11; 1,71] 0,003	3,04 [1,64; 5,61] <0,001	22,32 [9,44; 35,20] <0,001	
Interaktionstest ²			0,512			
Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 - MI						
UltIMMa-1	76,10/100 (76,1)	19,25/33,0 (58,3)	1,25 [0,93; 1,67] 0,137	2,43 [0,98; 6,07] 0,056	18,14 [-1,19; 37,47] 0,066	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
	UltIMMa-2	69,95/90 (77,7)	17,90/36 (49,7)	1,57 [1,10; 2,25] 0,013	3,66 [1,53; 8,73] 0,003	28,24 [9,26; 47,22] 0,004
	Meta-Analyse (UltIMMa-1 + UltIMMa-2)	146,05/190 (76,9)	37,15/69 (53,8)	1,42 [1,12; 1,79] 0,003	2,98 [1,62; 5,48] <0,001	23,14 [9,87; 36,41] <0,001
	Interaktionstest ²			0,419		
	<p>1: basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Für die Meta-Analyse wurde noch zusätzlich Studie als fester Effekt ins Modell eingeschlossen.</p> <p>2: basierend auf dem generalisierten linearen Modell für das RR mit zusätzlich Studie*Behandlung als Interaktionsterm im Modell</p> <p>Für LOCF: Patienten, die ausschließlich einen Baseline-Wert hatte, werden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Für MI: Ein Patient (im Ustekinumab-Arm) hat keinen beobachteten Wert und wurde daher von der Analyse ausgeschlossen</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder Imputation OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko</p>					
	<p>Die in Tabellen 3 bis 8 dargestellten Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse für alle gezeigten Endpunkte (PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung, PSS-Brennen, DLQI und PSSI) konsistent sind mit den im Dossier dargelegten Analysen mit einer Imputation mittels NRI. Sowohl bei den Responderanalysen mit</p>					

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>einer Imputation mit LOCF als auch bei denen mit MI zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Somit können die Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse bestätigen.</p> <p>Fazit: Diese Analysen bestätigen somit die Robustheit der im Dossier dargestellten Ergebnisse. Die Aussagesicherheit sollte daher für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung, PSS-Brennen, DLQI und PSSI – analog der Einschätzung des IQWiG für PASI 100 – als hoch eingestuft werden. Somit liegt auch für diese Endpunkte aus Sicht von AbbVie jeweils ein Beleg für einen Zusatznutzen vor.</p>	
S. 36ff	<p>Die Wirksamkeit von Risankizumab ist konsistent gut – unabhängig von Alter, Geschlecht oder Vorbehandlung</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung für Teilanwendungsgebiet B relevante Effektmodifikationen. Bei den Endpunkten PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz und PSS-Brennen sieht es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Daher leitet es nur einen Zusatznutzen für Patienten zwischen 40 und 64 Jahren ab und keinen Zusatznutzen für Patienten unter 40 und ab 65 Jahren. Beim Endpunkt PSS-Rötung sieht es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorbehandlung mit Biologika. Daher leitet es nur einen Zusatznutzen für mit Biologika</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>vorbehandelte Patienten ab und für Patienten ohne Biologika-Vorbehandlung keinen Zusatznutzen. Weiterhin sieht es beim EQ-5D VAS eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht, weswegen es nur für Männer einen Zusatznutzen ableitet und keinen Zusatznutzen für Frauen.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Diese identifizierten Effektmodifikationen sind aus Sicht von AbbVie für die Zusatznutzenableitung irrelevant und somit nicht zu berücksichtigen, da keine medizinische Rationale für diese Effektmodifikationen vorliegt. Die Effektschätzer sind zudem in allen Subgruppen gleichgerichtet und zeigen positive Effekte für Risankizumab. Beim Endpunkt PSS-Rötung sind sowohl bei mit Biologika vorbehandelten Patienten als auch bei nicht mit Biologika vorbehandelten Patienten signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab vorhanden. Insgesamt lässt sich darauf schließen, dass diese Effektmodifikatoren eher zufällig aufgetreten sind und für die Bewertung nicht relevant sind.</p> <p><u>Fazit:</u> Es liegen aus Sicht von AbbVie für Risankizumab keine relevanten Effektmodifikationen vor. Ein Zusatznutzen für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen ist demnach für alle Patienten vorhanden.</p>	<p>In der Metaanalyse für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen der patientenberichteten Symptombefreiheit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.</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)
S.68f	<p>PASI 75 und PASI 90 sind patientenrelevante Endpunkte, die für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen sind</p> <p>Das IQWiG stellt die Endpunkte PASI 75 und PASI 90 nur ergänzend dar und zieht primär den PASI 100 für die Bewertung des Zusatznutzens heran. Dies begründet es damit, dass PASI 75 und PASI 90 keine Rückschlüsse erlauben, wie belastend die verbliebenen Symptome für die Patienten sind.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Zur Ableitung des Zusatznutzens sind neben dem PASI 100 auch PASI 90 und PASI 75 zu berücksichtigen. Grundsätzlich sollte das Ziel der Therapie eine vollständige Erscheinungsfreiheit (PASI 100) sein (9). Allerdings hat sich im bisherigen Behandlungsalltag herausgestellt, dass dies mit den aktuell verfügbaren Therapien nicht bei allen Patienten erreicht werden kann. Dementsprechend hat sich stattdessen das Erreichen eines PASI 75 als Therapieziel im Behandlungsalltag etabliert. Das Zielkriterium PASI 75 wurde in klinischen Studien meist als primärer Endpunkt nach einer Behandlungsdauer von zehn bis 16 Wochen ermittelt und korreliert mit einer verbesserten Lebensqualität der Patienten (9). Durch neue, wirksamere Therapieoptionen wird allerdings bei einer Mehrzahl der Patienten auch ein PASI 90 erreicht, weshalb dieser Endpunkt als Therapieziel diskutiert wird (9-11). Auch die European</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75) herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>Medicines Agency beschreibt in ihrer Leitlinie zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln in der Indikation Psoriasis, dass die beste Evidenz zur Wirksamkeit anhand des PASI 90 gewonnen werden kann (12). Auch der G-BA sieht PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte in seinen Beschlüssen für die Wirkstoffe in der Indikation Plaque-Psoriasis an (13).</p> <p>Fazit: PASI 75 und PASI 90 sind patientenrelevante Endpunkte, die bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind.</p>	
S. 107	<p>MID von SF-36 ist für die Bewertung heranzuziehen</p> <p>Das IQWiG betrachtet beim SF-36 die präspezifizierten Analysen der mittleren Veränderung der beiden Summenscores MCS und PCS zu Woche 24 anstatt die Responderanalysen mit der Minimal Important Difference (MID) ≥ 5.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die MID ≥ 5 wurde bisher in anderen Psoriasis-Verfahren vom G-BA als geeignet angesehen. In den Tragenden Gründen verweist der G-BA darauf, dass „im Allgemeinen eine Relevanzschwelle von ≥ 5 als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werde“ (13).</p> <p>Fazit: Die MID ≥ 5 für die Summenskalen des SF-36 ist geeignet</p>	<p>Für den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Behandlungswoche 24. Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigt sich sowohl für den PCS als auch den MCS ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern. Da sowohl beim PCS als auch beim MCS das Konfidenzintervall für das Hedges' g</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)								
	und für die Bewertung heranzuziehen.	vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches [-0,2; 0,2] liegt, wird dies jeweils als relevanter Effekt interpretiert.								
S. 82	<p>Kosten von Guselkumab Das IQWiG verweist darauf, dass die Kosten von Guselkumab im Nutzendossier zu Risankizumab für Fragestellung A und B nicht dargestellt wurden. <u>Anmerkung:</u> Dies liegt daran, dass zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung Guselkumab noch nicht ZVT war. Gerne reichen wir hiermit die Kosten für Guselkumab nach (14). <u>Angaben zu den Arzneimittelkosten von Guselkumab:</u></p> <p><i>Tabelle 9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr für die zweckmäßige Vergleichstherapie Guselkumab</i></p> <table border="1" data-bbox="277 1059 1151 1257"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Behandlungsmodus</th> <th>H. Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr</th> <th>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Guselkumab</td> <td><u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen (s.c.)</td> <td>M. 6,5</td> <td>N. 1</td> </tr> </tbody> </table> <p>s.c.: subkutan</p> <p>Die Dosierung von Guselkumab beträgt in der Erhaltungsdosis</p>	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	H. Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen	Guselkumab	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen (s.c.)	M. 6,5	N. 1	
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	H. Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen							
Guselkumab	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 8 Wochen (s.c.)	M. 6,5	N. 1							

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>100 mg alle 8 Wochen (15). Damit ergeben sich 6,5 Behandlungstage. Da es sich bei Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt, ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, sodass für Guselkumab keine maximale Anwendungsdauer angegeben wird.</p> <p><i>Tabelle 10: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Guselkumab</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>R. Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Guselkumab</td> <td>6.468,29 € (100 mg, 2 Fertigspritzen, PZN 14357355)</td> <td>6.466,52 € [1,77 €^a]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V</p> <p>Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe online (Stand 15.09.2019) entnommen. Die angegebenen Kosten wurden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 €,) berechnet.</p>	Bezeichnung der Therapie	R. Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Guselkumab	6.468,29 € (100 mg, 2 Fertigspritzen, PZN 14357355)	6.466,52 € [1,77 € ^a]	
Bezeichnung der Therapie	R. Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro						
Guselkumab	6.468,29 € (100 mg, 2 Fertigspritzen, PZN 14357355)	6.466,52 € [1,77 € ^a]						

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)										
Tabelle 11: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Guselkumab												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 582 452 778">Wirkstoffstärke/ Packungsgröße</th> <th data-bbox="452 582 658 778">E. Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in Euro</th> <th data-bbox="658 582 810 778">Preis pro Fertigspritze in Euro</th> <th data-bbox="810 582 960 778">Verbrauch Fertigspritzen pro Jahr</th> <th data-bbox="960 582 1153 778">Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 778 452 869">100 mg x 2 Stück</td> <td data-bbox="452 778 658 869">J. 6.466,52 €</td> <td data-bbox="658 778 810 869">3.233,26 €</td> <td data-bbox="810 778 960 869">LL. 6,5</td> <td data-bbox="960 778 1153 869">M. 21.016,19 €</td> </tr> </tbody> </table>			Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	E. Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in Euro	Preis pro Fertigspritze in Euro	Verbrauch Fertigspritzen pro Jahr	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	100 mg x 2 Stück	J. 6.466,52 €	3.233,26 €	LL. 6,5	M. 21.016,19 €
Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	E. Preis der Packung (inklusive Abzug gesetzlicher Rabatte) in Euro	Preis pro Fertigspritze in Euro	Verbrauch Fertigspritzen pro Jahr	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro								
100 mg x 2 Stück	J. 6.466,52 €	3.233,26 €	LL. 6,5	M. 21.016,19 €								
Mg: Milligramm												
<p><u>Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Guselkumab:</u></p> <p>Tabelle 12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Guselkumab gemäß Fachinformation</p>												

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
. Bezeichnung der Therapie	XX. Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	. Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	. Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
. Guselkumab	. 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)	. 1 x vor der Therapie	. 1		
<p>BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CFP-10: Culture filtrate protein 10; ESAT-6: early secreted antigenic target of 6 kDa; GOP: Gebührenordnungsposition</p>					
<p>Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Guselkumab entnommen. Vor Beginn der Behandlung mit Guselkumab sollten die Patienten auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion untersucht werden (15). Hierfür werden eine quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-</p>					

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)						
gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex durchgeführt.								
<i>Tabelle 13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit</i>								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 651 943 740">§. Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</th> <th data-bbox="943 651 1155 740">HH. Kosten pro Leistung in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 740 943 928">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)</td> <td data-bbox="943 740 1155 928">58,00 €</td> </tr> </tbody> </table>			§. Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	HH. Kosten pro Leistung in Euro	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €		
§. Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	HH. Kosten pro Leistung in Euro							
Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	58,00 €							
Die Kosten der Position wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Fassung vom 1. Juli 2019 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (16).								
<i>Tabelle 14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Guselkumab pro Jahr (Pro Patient)</i>								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1129 495 1241">J. Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="495 1129 869 1241">KKK. Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</th> <th data-bbox="869 1129 1155 1241">L. Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1241 495 1375">I. Guselkumab</td> <td data-bbox="495 1241 869 1375">I. Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-</td> <td data-bbox="869 1241 1155 1375">PPP. (1 x 58,00 €) QQQ. 58,00 €</td> </tr> </tbody> </table>			J. Bezeichnung der Therapie	KKK. Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	L. Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	I. Guselkumab	I. Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-	PPP. (1 x 58,00 €) QQQ. 58,00 €
J. Bezeichnung der Therapie	KKK. Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	L. Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro						
I. Guselkumab	I. Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-	PPP. (1 x 58,00 €) QQQ. 58,00 €						

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)																
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 60%;">10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)</td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Summe Guselkumab</td> <td style="text-align: right;">SSS. 58,00 €</td> </tr> </table> <p><u>Angaben zu Jahrestherapiekosten von Guselkumab:</u></p> <p><i>Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für Guselkumab (pro Patient)</i></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">T. Bezeichnung der Therapie</th> <th style="width: 75%;">U. Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Guselkumab</td> </tr> <tr> <td>W. Arzneimittelkosten</td> <td style="text-align: right;">XXX. 21.016,19 €</td> </tr> <tr> <td>Zusätzliche GKV-Kosten</td> <td style="text-align: right;">ZZZ. 58,00 €</td> </tr> <tr> <td>A. Gesamtkosten</td> <td style="text-align: right;">BBBB. 21.074,19 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>CC. Fazit: Guselkumab hat Jahrestherapiekosten in Höhe von 21.074,19 €.</p>		10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)		Summe Guselkumab		SSS. 58,00 €	T. Bezeichnung der Therapie	U. Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr	Guselkumab		W. Arzneimittelkosten	XXX. 21.016,19 €	Zusätzliche GKV-Kosten	ZZZ. 58,00 €	A. Gesamtkosten	BBBB. 21.074,19 €	<p>Für den Wirkstoff Guselkumab ergeben sich Jahrestherapiekosten von insgesamt 21.016,19 €</p>
	10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)																	
Summe Guselkumab		SSS. 58,00 €																
T. Bezeichnung der Therapie	U. Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr																	
Guselkumab																		
W. Arzneimittelkosten	XXX. 21.016,19 €																	
Zusätzliche GKV-Kosten	ZZZ. 58,00 €																	
A. Gesamtkosten	BBBB. 21.074,19 €																	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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.83f	<p>DD. Durchschnittsgewicht eines Psoriasis-Patienten ist für die Berechnung der Kosten von Infliximab heranzuziehen</p> <p>EE. Das IQWiG verweist darauf, dass für Infliximab eine Überschätzung der Arzneimittelkosten aufgrund des zu hoch angesetzten Verbrauchs vorliegt. Es zieht zur Berechnung der Kosten das durchschnittliche Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend des Mikrozensus heran.</p> <p>FF. <u>Anmerkung:</u></p> <p>GG. Der im Dossier angegebene Wert von 82,7 kg stellt den Mittelwert des Körpergewichts von fast 5.000 Psoriasis-Patienten aus Real-World-Daten aus Deutschland dar und spiegelt daher den Versorgungsalltag und die damit entstehenden Kosten für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) für diese Indikation am besten wider. Die ausführliche Herleitung des durchschnittlichen Körpergewichts bei gewichtsbasierten Kostenkalkulationen findet sich in Modul 3A des Dossiers zu Risankizumab.</p> <p>HH. Der Mikrozensus ist eine statistische Erhebung und verfolgt das Ziel einer repräsentativen Abbildung der Bevölkerungsstruktur in Deutschland (17). Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg (entsprechend des Mikrozensus) anzunehmen, spiegelt die Realität nicht wider und führt somit zu einer falschen Verbrauchsberechnung. Zur korrekten Berechnung des</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.¹¹ Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

¹¹ Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - Mikrozensus 2017. <https://www.destatis.de> (zuletzt abgerufen am: 26.09.2019)

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>Medikations-Verbrauchs sollte daher aus Sicht von AbbVie ein Wert herangezogen werden, der an dem realen Gewicht der Psoriasis-Patienten angepasst ist.</p> <p>Fazit: Es liegt aus Sicht von AbbVie keine Überschätzung der Arzneimittelkosten von Infliximab vor, da der Verbrauch korrekt berechnet wurde. Das durchschnittliche Körpergewicht eines Psoriasis-Patienten von 82,7 kg ist für die Kostenberechnung anzusetzen, um die Kosten für die GKV realitätsnah abbilden zu können.</p>	
S. 83f	<p>J. Herstellerrabatt ist bei Festbetragsprodukten zu vernachlässigen</p> <p>KK. Das IQWiG verweist darauf, dass für Infliximab eine Überschätzung der Arzneimittelkosten aufgrund der Vernachlässigung des Herstellerrabatts vorliegt.</p> <p>L. <u>Anmerkung:</u></p> <p>MM. Für Arzneimittel unter Festbetrag gelten nach § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1, 1a, 2 SGB V nicht. Gleiches gilt für Rabatte nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V gelten im Falle biotechnologischer Arzneimittel nur für sogenannte Bioidenticals und können zudem durch eine entsprechende Preissenkung abgelöst werden. Für alle Infliximab Produkte im Markt gilt, dass entweder kein Rabatt anfällt oder sie diesen abgelöst haben. In der Realität fallen somit keine Herstellerrabatte für Infliximab an und sind daher bei der</p>	<p>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.</p> <p>Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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>Kostenberechnung nicht zu berücksichtigen. NN. <u>Fazit:</u> Es liegt aus Sicht von AbbVie keine Überschätzung der Arzneimittelkosten für Infliximab vor, da Herstellerrabatte bei Festbetragsgruppen nicht anfallen bzw. abgelöst wurden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Tildrakizumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5723/2019-05-02_AM-RL-XII_Tildrakizumab_D-410_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 12.09.2019].
2. CVderm – Kompetenzzentrum für Versorgungsforschung in der Dermatologie. Systemische Antipsoriatika 2017/2018 in PsoBest. 2019.
3. IMS®. 1st-Line Psoriasis Therapie. IMS® LRx, Data 06/2019. 2019.
4. CVderm – Kompetenzzentrum für Versorgungsforschung in der Dermatologie. Synopsis: PsoBest – Deutsches Psoriasisregister zur Therapie mit Biologika und Systemtherapeutika 2015. Verfügbar unter: https://www.psobest.de/wp-content/uploads/downloads/2016/07/PsoBest_Studienynopsis.pdf. [Zugriffsdatum: 12.09.2019].
5. CVderm – Kompetenzzentrum für Versorgungsforschung in der Dermatologie. Verfügbar unter: <https://www.psobest.de>. [Zugriffsdatum: 18.09.2019].
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen UltIMMa-1 (M16-008). 2019.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen UltIMMa-2 (M15-995). 2019.
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Meta-Analyse UltIMMa-1 (M16-008) und UltIMMa-2 (M15-995). 2019.
9. Nast A, Amelunxen L, et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf. [Zugriffsdatum: 18.09.2019].
10. Daudén E, Puig L, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2016;30 Suppl. 2:1-18.
11. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2014;29 (4):645-8.
12. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 2004. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf. [Zugriffsdatum: 12.09.2019].
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Ixekizumab. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 12.09.2019].
14. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Berechnungen zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. 2019.
15. Janssen Cilag GmbH. Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung (Stand 11/2018). 2018.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2. Quartal 2019. 2019. Verfügbar unter:

https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_2._Quartal_2019.pdf. [Zugriffsdatum: 18.09.2019].

17. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriffsdatum: 12.09.2019].

4.2 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	05. September 2019
Stellungnahme zu	Risankizumab/Skyrizi™
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Am 01.06.2019 hat für Risankizumab auf Grundlage des von der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 02.09.2019 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 811) zur Dossierbewertung von Risankizumab (Indikation Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Jahrestherapiekosten für Infliximab**

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahrestherapiekosten für Infliximab</p> <p>Das IQWiG setzt für die Berechnung der Dosierung von Infliximab ein Gewicht von 77 kg an, was dem Körpergewicht eines durchschnittlichen Deutschen nach den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2018 entspricht (1). Patienten mit Plaque-Psoriasis haben jedoch ein deutlich höheres mittleres Körpergewicht als die deutsche Gesamtbevölkerung.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab (Cosentyx®) in der Indikation Plaque-Psoriasis zieht die Novartis Pharma</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.¹² Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>

¹² Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - Mikrozensus 2017. <https://www.destatis.de> (zuletzt abgerufen am: 26.09.2019)

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GmbH einen Wert von 86,6 kg als durchschnittliches Körpergewicht eines Psoriasis-Patienten zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Ciclosporin heran (2). Dieser Wert ergibt sich als mittleres Durchschnittsgewicht aus den Angaben des deutschen Psoriasis-Registers (PsoBest; (3)) sowie Daten von mehreren großen internationalen randomisierten Studien mit Psoriasis-Patienten (4-7).</p> <p>Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Infliximab sollte ebenfalls ein Wert von 86,6 kg herangezogen werden, da dieser Wert aus Sicht der Novartis Pharma GmbH den Versorgungsalltag für die Indikation Plaque-Psoriasis am besten widerspiegelt.</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. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung (2017). 2018.
2. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Secukinumab (Cosentyx®), Modul 3 A. 2017.
3. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(1):48-57.
4. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis - Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-338.
5. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki SA, et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015;73(1):27-36.e21.
6. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):400-409.
7. Sticherling M, Mrowietz U, Augustin M, Thaci D, Melzer N, Hentschke C, et al. Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):1024-1032.

4.3 Stellungnahme: UCB Pharma GmbH

Datum	17. September 2019
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi®)
Stellungnahme von	<i>UCB Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. September 2019 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Risankizumab (Skyrizi®) veröffentlicht.</p> <p>Die UCB Pharma GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 VerfO vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung. Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der Plaque-Psoriasis, der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis und der Psoriasis-Arthritis [1].</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)
Nutzen bewertung, S. 8	<p>Auswertung von Endpunkten hinsichtlich der Symptomatik der Hände & Füße und Nägel</p> <p>Endpunkte, die die Symptomatik an Händen & Füßen und Nägeln messen, wurden für diejenigen Patienten erhoben, die zu Baseline eine Nagel- bzw. palmoplantare Psoriasis aufwiesen. Diese Auswertungen wurden vom IQWiG für ungeeignet erklärt und damit für die Ableitung eines potenziellen Zusatznutzens nicht akzeptiert.</p> <p>Es ist grundsätzlich nachvollziehbar, dass eine Auswertung dieser Endpunkte über die gesamte Studienpopulation gefordert wird. Dessen ungeachtet liefert die Auswertung der Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten, die zu Studienbeginn an den zuvor beschriebenen Stellen Psoriasis-Symptome aufweisen, patientenrelevante Informationen über die durch die Therapie bedingte Verbesserung.</p> <p>Somit sind die ableitbaren Informationen aus beiden Analysen aus Sicht der UCB Pharma GmbH als patientenrelevant anzusehen.</p>	<p>Der Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) ist ein validiertes Instrument zur Bewertung und Schweregradeinteilung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Die Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI von 0) wird als patientenrelevant eingeschätzt. Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patienten erhoben, die zu Studienbeginn eine Nagelpsoriasis (NAPSI-Finger > 0) hatten.</p> <p>Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</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)
Nutzen bewertung, S. 28 & 36	<p>Patientenrelevanz PASI 75 und PASI 90</p> <p>In den vorliegenden Studien werden die Endpunkte PASI 75, PASI 90 und PASI 100 erhoben. Vom IQWiG wird allerdings nur das Kriterium „Remission“ (PASI 100) formal eingeschlossen. Auf Seite 28 der Nutzenbewertung A19-41 des IQWiG heißt es: „Die Endpunkte zum PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt, für die Ableitung des Zusatznutzens wird primär die Remission (PASI 100) herangezogen.“</p> <p>In abgeschlossenen Verfahren zur Indikation Plaque-Psoriasis hat der G-BA die Endpunkte PASI 75 und PASI 90 bereits als patientenrelevant eingestuft [2]. Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist daher nicht nachvollziehbar, weshalb diese lediglich ergänzend dargestellt und nicht als patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimension Morbidität anerkannt werden.</p>	Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.
Nutzen bewertung, S. 44	<p>Schweregrad PASI 100</p> <p>In der Nutzenbewertung (Seite 44) wird der Endpunkt PASI 100 lediglich der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet, da der Median des absoluten PASI-Wertes zu Baseline in allen vorliegenden Studien und Armen unter 20 lag.</p> <p>Die UCB Pharma GmbH regt diesbezüglich eine nachvollziehbare Begründung des gewählten Schwellenwertes von 20 an.</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)
Dossier Modul 3A, S. 42 & Modul 3B, S. 39	Fachinformation Cimzia® Die zitierte Fachinformation von Cimzia® (Certolizumab Pegol) „UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 07/2018) – Certolizumab Pegol. 2018.“ entspricht nicht der aktuellen Version. Der zur Einreichung aktuellste Stand war März 2019. Der aktuell gültige Stand ist Juni 2019 [1].	

Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand Juni 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Secukinumab. 27. November 2015.

4.4 Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH

Datum	18.09.2019
Stellungnahme zu	Risankizumab / Skyrizi™
Stellungnahme von	<i>Almirall Hermal GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Amirall Hermal GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis und nimmt im Verfahren zu Risankizumab wie folgt Stellung:</p> <p>Risankizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1]. Der pU reichte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein Nutzendossier für die folgenden Teilanwendungsgebiete ein:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.“• „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Berücksichtigung von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für das Teilanwendungsgebiet B: „Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“, legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab <p>Anmerkung:</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 [2]. Die aktuelle amerikanische Leitlinie von 2019 empfiehlt ebenfalls Etanercept uneingeschränkt als Behandlungsoption neben allen anderen Biologika, ohne ein Ranking der Biologika vorzunehmen [3].</p> <p>Die vergleichende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassenen Biologika umfasst zum Großteil Studien, die</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>lediglich die Induktionstherapie untersuchen. Die Evidenzlage zum Vergleich der Biologika in der Erhaltungstherapie ist hingegen schwach und begründet somit keine Abstufung.</p> <p>Die Netzwerk-Metaanalyse von Sawyer et al. untersucht die Langzeit-Wirksamkeit der Biologika und Apremilast [4]. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass die neuen Biologika Brodalumab, Secukinumab und Ixekizumab den älteren Biologika und Apremilast überlegen sind, und 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 Placebo-kontrollierten 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 [5]. Dabei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Etanercept, Adalimumab und Infliximab hinsichtlich des Erreichens 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>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ferner nicht nur auf der Beurteilung der Wirksamkeit der</p>	

Stellungnehmer: Amiral Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verschiedenen Therapiealternativen beruhen, sondern muss auch das Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit der Wirkstoffe berücksichtigen. Eine Vielzahl von Publikationen zeigt, dass Etanercept ein besseres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil besitzt als Adalimumab oder Infliximab, welche beide im Gegensatz zu Etanercept Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind [6-11]. Dies wird in einer aktuellen Auswertung von US-amerikanischen Versicherungsdaten bestätigt. Hier wurde das Auftreten von schwerwiegenden Infektionen unter der Behandlung von Etanercept im Vergleich zur Behandlung mit Adalimumab untersucht. In der Etanercept-Gruppe wurden über 26.000 Patienten, in der Adalimumab-Gruppe über 22.000 Patienten untersucht. Der Vergleich zeigt eine signifikante Verringerung von schwerwiegenden Infektionen in der Etanercept-Gruppe gegenüber den Patienten in der Adalimumab-Gruppe [12].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet B: "Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben" muss lauten:</p> <p>Adalimumab <u>oder Etanercept</u> oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Stand der Evidenzrecherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V für Risankizumab“ basiert auf dem Stand einer Literaturrecherche vom 15.02.2018, wie auf S. 67 im entsprechenden Dokument angegeben [13]. Somit wurde keinerlei Evidenz, die nach dem 15.02.2018 publiziert wurde, bei der Erstellung der Synopse berücksichtigt. Jedoch wurden seitdem relevante Leitlinien und Netzwerkmetaanalysen veröffentlicht, die in die Evidenzrecherche hätten einfließen müssen. So wurden z.B. die US-amerikanische sowie die niederländische Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis veröffentlicht [3, 14].</p> <p>Ebenfalls wurde der IL-23-Inhibitor Tildrakizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zugelassen [15]. Der Beschluss zur frühen Nutzenbewertung wurde vom G-BA im Mai 2019 veröffentlicht [16]. Tildrakizumab wird unter dem Punkt „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ nicht aufgeführt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Evidenzrecherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss vom G-BA aktualisiert werden, insbesondere, da die zVT nach dem letzten Stand der Evidenzrecherche geändert wurde.</p>	

(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)
S. 96 ff.	<p>1. Gesonderte Beauftragung des IQWiG durch den G-BA zur Darstellung und Bewertung der Studie M16-178</p> <p>OO. Das IQWiG wurde vom G-BA beauftragt die Studie M16-178 ergänzend darzustellen und auszuwerten.</p> <p>PP. Anmerkung:</p> <p>QQ. Es ist zu begrüßen, dass der G-BA zusätzliche Evidenz vom IQWiG bewerten lässt. Jedoch ist nicht nachvollziehbar, wieso der G-BA solche Evidenz im vorliegenden Verfahren, nicht aber in vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet, betrachtet. Bei einer kurzfristigen Änderung der zVT bleibt dem pU kaum Möglichkeit, noch passende Evidenz zu generieren und im Dossier darzustellen. Deshalb ist es durchaus sinnvoll, auch Evidenz zu betrachten, die durch eine kurzfristige Änderung der zVT nicht mehr in die formalen Anforderungen des G-BA passt. Im konkreten Fall der frühen Nutzenbewertung für Tildrakizumab (Vorgangsnummer 2018-11-15-D-410) wurde die zVT weniger als drei Monate vor der Einreichung des Dossiers geändert [17]. Der pU präsentierte im Dossier einen indirekten Vergleich von Tildrakizumab gegen</p>	<p>Da die Studie M16-178 keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert und zudem die eingeschlossenen Patienten nicht der Patientenpopulation a) entsprechen, kann die Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Risankizumab herangezogen werden. Dennoch werden die Ergebnisse der Studie M16-178 ergänzend 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>Fumarsäureester, der mittels dramatischer Effekte eine Überlegenheit von Tildrakizumab zeigt [18]. Dieser indirekte Vergleich wurde jedoch weder vom IQWiG noch vom G-BA betrachtet oder bewertet, da Fumarsäureester nicht mehr Teil der zVT waren.</p> <p>RR. Es ist nicht nachvollziehbar, wieso der G-BA bei verschiedenen Nutzenbewertungen im gleichen Anwendungsgebiet die vorgelegte Evidenz unterschiedlich für die Verfahren heranzieht, obwohl die Hersteller jeweils mit der kurzfristigen Änderung der zVT konfrontiert sind.</p> <p>SS. Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>TT. Sofern die Ergebnisse der Studie M16-178 im Stellungnahmeverfahren, der mündlichen Anhörung oder der Beschlussfassung des G-BA Eingang finden, ist ebenfalls noch eine Bewertung des indirekten Vergleichs von Tildrakizumab gegen Fumarsäureester vorzunehmen.</p>	
S. 24	<p>2. Berücksichtigung von PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Das IQWiG erkennt die Endpunkte PASI 75 und 90 (Response) nicht als patientenrelevant an. Es begründet dies damit, dass eine teilweise Reduzierung des PASI-Score keine Rückschlüsse dazu gibt, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patienten sind.</p> <p>Anmerkung:</p>	Ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet.

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>Der G-BA widerspricht diesem Vorgehen in den tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab vom 17.05.2018 [19]. Hier zieht der G-BA zusätzlich zum PASI 100 (Remission) auch die PASI 75 und 90 (Response) für die Bewertung des Zusatznutzens hinzu und merkt dazu an (S. 9): „Eine PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet“. Dies deckt sich mit den Aussagen, der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, die sowohl den PASI 75 als auch den PASI 90 als relevante Therapieziele anerkennt [2]. Auch die Europäische Leitlinie beschreibt PASI 75 als „clinically meaningful improvement,“ [9].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Neben der Remission (PASI 100) sollten PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte bewertet werden.</p>	
S. 87	<p>3. Berücksichtigung von Biologika-Originalen für Substanzen ohne Festbetrag bei der Kostendarstellung</p> <p>Das IQWiG stellt bei der Kostendarstellung für Adalimumab nur die Kosten für die Biosimilars dar.</p> <p>Anmerkung:</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>Biosimilars können sich produktionsbedingt vom Referenzarzneimittel unterscheiden. Dies kann Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit zur Folge haben.</p> <p>Deshalb gilt die gesetzliche Austauschpflicht gemäß Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach §129 Absatz 2 SGB V nur für Bioidenticals und nicht für Biosimilars [20]. Bei den zugelassenen Präparaten Imraldi®, Hyrimoz®, Amgevita®, Idacio® und Hulio® handelt es sich um Biosimilars zum Ursprungsprodukt Humira® und nicht um Bioidenticals. Somit sind diese nicht gegeneinander austauschbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Darstellung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen für Adalimumab die Kosten für das Originalprodukt Humira® zusätzlich dargestellt werden.</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>

Literaturverzeichnis

1. AbbVie (2019). Skyrizi 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juli 2019. [Zugriff: 11.09.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Nast A., Amelunxen L., Augustin M., et al. (2017). S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris – Update 2017. [Zugriff: 11.09.2019]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-001.html>.
3. Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H., et al. (2019). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*;80(4):1029-72.
4. Sawyer L. M., Cornic L., Levin L. A., et al. (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.
5. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I., et al. (2017). Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*;12:CD011535.
6. Brunasso A. M., Puntoni M., Salvini C., et al. (2011). Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: a study of 103 Italian patients. *Acta dermato-venereologica*;91(1):44-9.
7. Girolomoni G., Altomare G., Ayala F., et al. (2012). Safety of anti-TNF α agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacology and immunotoxicology*;34(4):548-60.
8. Kalb R.E., Fiorentino D.F., Lebwohl M.G., et al. (2015). Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA dermatology*;151(9):961-9.
9. Nast A., Gisondi P., Ormerod A. D., et al. (2015). European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*;29(12):2277-94.
10. NICE (2012). Psoriasis: assessment and management. [Zugriff: 11.09.2019]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701>.
11. VA Pharmacy Benefits Management Services (2013). Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. [Zugriff: 11.09.2019]. URL: <https://www.pbm.va.gov/clinicalguidance/drugmonographs/BiologicsinPsoriasisandPsoriaticArthritisMonographandLiteratureReview.pdf>.
12. Dommasch E. D., Kim S. C., Lee M. P., et al. (2019). Risk of Serious Infection in Patients Receiving Systemic Medications for the Treatment of Psoriasis. *JAMA Dermatol*.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: Plaque-Psoriasis. Stand: September 2018. [Zugriff: 11.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3105/2019-06-01_Informationen-zVT_Risankizumab-D-453.pdf.
14. van der Kraaij G. E., Balak D. M. W., Busard C. I., et al. (2019). Highlights of the updated Dutch evidence- and consensus-based guideline on psoriasis 2017. *The British journal of dermatology*;180(1):31-42.

15. Almirall (2019). Ilumetri 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2018. [Zugriff: 11.09.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). 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 - Tildrakizumab. [Zugriff: 11.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3769/2019-05-02_AM-RL-XII_Tildrakizumab_D-410_BAnz.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). 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 - Tildrakizumab. [Zugriff: 11.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5723/2019-05-02_AM-RL-XII_Tildrakizumab_D-410_TrG.pdf.
18. Almirall Hermal (2018). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Tildrakizumab. Modul 4 A. [Zugriff: 11.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2753/2018-11-13_Modul4A_Tildrakizumab.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (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. [Zugriff: 11.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5570/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_ZD.pdf.
20. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband e.V. (2019). Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionellen Fassung vom 1. Januar 2019. [Zugriff: 11.09.2019]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/20190101_AM_Rahmenvertrag_129_Absatz-2_SGB-V.pdf.

4.5 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	20. September 2019
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi®) G-BA Verfahren 2019-06-01-D-453 IQWIG-Berichte - Nr. 811 , Auftrag A19-41 , 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 02.09.2019 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 Risankizumab (Skyrizi®).</p> <p>Das IQWiG schlussfolgert auf Seite 10 seines Berichtes zu Risankizumab, dass es für eine der zwei definierten Teilpopulationen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gibt [1].</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Ixekizumab (Taltz®) [2] nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Risankizumab.</p>	
<p>Auswertung der Endpunkte zur Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI) und Hände und Füße (PPASI)</p> <p>Die oben aufgeführten Endpunkte wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für solche Patienten ausgewertet, welche zu Baseline eine Psoriasis in den entsprechenden Regionen aufwiesen, da nur für diese Patienten ein Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer Verbesserung der Anzeichen und Symptome zu erzielen und damit zu erheben ist.</p> <p>Das IQWiG beanstandet in diesem Zusammenhang, dass zu den oben genannten Endpunkten keine verwertbaren Daten vorlägen.</p>	<p>Der Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) ist ein validiertes Instrument zur Bewertung und Schweregradeinteilung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Die Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI von 0) wird als patientenrelevant eingeschätzt. Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patienten erhoben, die zu Studienbeginn eine Nagelpsoriasis (NAPSI-Finger > 0) hatten.</p> <p>Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es begründet dies mit dem Verweis auf den Ausschluss eines bedeutenden Anteils von Patientinnen und Patienten aus der Analyse, die das jeweilige Merkmal zu Baseline nicht aufweisen, und schlussfolgert, dass daher diese Auswertungen nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind.</p> <p>Auch wenn Patienten im Rahmen der Erkrankung potentiell eine Nagelpsoriasis entwickeln können, mindert dies nicht den Mehrwert der Reduktion bei Patienten mit Merkmal zur Baseline.</p> <p>Beispiel NAPS:</p> <p>Etwa 50-80% der Patienten mit Psoriasis weisen eine Nagelbeteiligung auf [3-5]. Die Lebenszeitinzidenz wird auf 80-90% geschätzt [6-7]. Somit stellt die Nagelpsoriasis eine sehr häufige Manifestation der Psoriasis dar.</p> <p>Aufgrund der funktionellen Beeinträchtigung sowie der naturgemäß sichtbaren Exposition der Nagelpsoriasis ist die Lebensqualität bei den betroffenen Patienten sehr stark eingeschränkt [6-7]. Studien deuten sogar darauf hin, dass die Lebensqualität aufgrund der Nagelveränderungen stärker beeinträchtigt sein kann als bei einer alleinigen Hautbeteiligung [8-9]. Zudem ist der Nagelbefall mit einem höheren Risiko für eine spätere Psoriasis-Arthritis der Finger und Zehengelenke assoziiert [10].</p> <p>Es ist in diesem Zusammenhang daher fraglich, dass ein patientenrelevantes Therapieansprechen bei Patienten mit Merkmalen bei Baseline grundsätzlich von der Auswertung ausgeschlossen werden.</p>	

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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risankizumab (Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 811 (A19-41). 2019.
2. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation. Ixekizumab. Taltz® 80 mg Injektionslösung. Zulassungsnummer(n): EU/1/15/1085/001; EU/1/15/1085/002; EU/1/15/1085/003; EU/1/15/1085/004; EU/1/15/1085/005; EU/1/15/1085/006. (Stand: Juli 2019). 2019
3. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs*. 2016;76:675-705.
4. Manhart R, Rich P. Nail psoriasis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(Suppl. 93):S7-S13.
5. Bardazzi F, Lambertini M, Chessa MA, et al. Nail involvement as a negative prognostic factor in biological therapy for psoriasis: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:843-846.
6. Radtke MA, Beikert FC, Augustin M. Nail psoriasis – a treatment challenge. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Mar;11(3):203-19
7. Dennehy EB, Zhang L, Amato D, et al. Ixekizumab is Effective in Subjects with moderate to severe plaque psoriasis with significant nail involvement: Results from UNCOVER 3. *J Drugs Dermatol*. 2016 Aug 1;15(8):958-61
8. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Nail psoriasis, the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:1690–1695.
9. De Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, et al. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology* 1996; 193: 300–303.
10. Sticherling M, Augustin M, Nast A, Eisert L, et al. S2k Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Erstveröffentlichung 01/2019. AWMF-Register-Nr.: 013-094, 2018.

4.6 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	20.September 2019
Stellungnahme zu	Risankizumab/Skyrizi®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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. Ustekinumab und Guselkumab werden zusätzlich 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 Risankizumab und nimmt wie folgt Stellung zu den Aspekten Schweregrad der Erkrankung und der damit zusammenhängenden Beurteilung des Zusatznutzen.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

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. 44 f	<p>Anmerkung: IQWiG Nutzenbewertung Kapitel 2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</p> <p>Die vom pharmazeutischen Hersteller im Dossier vorgelegten Endpunkte Remission (PASI100), PSS-Juckreiz, PSS-Rötung, PSS-Schmerz, PSS-Brennen und Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) werden vom IQWiG der Kategorie nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Als Beispiel wird hier die Einschätzung des IQWiG für den Endpunkt Remission (PASI100) zitiert: „Für die Einschätzung der Schwere der Symptome wird auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen. Dabei liegt der mediane PASI-Wert zu Studienbeginn in allen Studienarmen unterhalb von 20 (UltIMMa-1: 18,05 in beiden Studienarmen; UltIMMa-2: 18,50 im Risankizumab-Arm versus 16,40 im Ustekinumab-Arm). Die PASI-Werte liegen damit für die Mehrheit der Teilnehmenden eher in einem nicht schwerwiegenden Bereich [14,15]. Daher wird der Endpunkt Remission (PASI 100) für diese Patientinnen und Patienten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die oben aufgeführten Endpunkte sind der Kategorie</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

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>schwerwiegende/ schwere Symptome zuzuordnen.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Einteilung der Endpunkte in die einzelnen Kategorien ist es nicht ausreichend, sich nur auf den Ausgangswert der einzelnen Endpunkte zu beziehen. Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um ein komplexes Krankheitsbild, welches neben den Hauterscheinungen und Symptomen auch einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen hat.</p> <p>Daher sollte die Einteilung in die Kategorien, schwerwiegend/schwere oder nicht schwerwiegend/nicht schwere auf Basis des komplexen Gesamtbildes der Plaque Psoriasis erfolgen.</p> <p>Im Folgenden wird näher beleuchtet, warum die Plaque-Psoriasis im Anwendungsgebiet von Risankizumab (mittelschwere bis schwere) generell als schwerwiegende/schwere Erkrankung zu erachten ist und daher auch die dargestellten Endpunkte in dieser Kategorie einzuordnen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine einheitliche Einschätzung hinsichtlich der Bestimmung des Schweregrades für die Plaque Psoriasis existiert nicht. <p>Zur Bestimmung des Schweregrades werden u.a. die European Medicines Agency Guideline (3), die deutsche Leitlinie (4) bzw. der Europäische Konsensus (5) herangezogen.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

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 Leitlinie der European Medicines Agency besagt, dass für die Einschätzung des Schweregrades mehrere Parameter u.a. betroffener Anteil der Hautoberfläche (BSA oder PASI), Symptome (Puritis, Juckreiz, Schmerzen) sowie die Lebensqualität einbezogen werden sollten. Dennoch würden in einigen Fällen die Einschätzung anhand der betroffenen Hautoberfläche nicht ausreichen, um die gesamte Tragweite des Schweregrad der Erkrankung zu kategorisieren. Es gäbe auch Patienten mit einer niedrigeren betroffenen Körperoberfläche, die an einem schwerwiegenden Symptom der Psoriasis, wie Schmerzen, leiden. Als Beispiel für die Einschätzung des Schweregrades wird in der Leitlinie der European Medicines Agency folgende Werte aufgeführt, die häufig in klinischen Studien herangezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate to severe psoriasis: Topical therapies fail to control the disease. BSA involvement >10% or PASI 10 to 20. Very thick lesions located in “difficult to treat” regions (e.g. palmo-plantar) with BSA involvement 20 % or PASI >20. Very important local signs with very thick lesions with BSA involvement >10% may also be considered. Category “severe” on PGA. • Severe psoriasis: A justified need for systemic treatment to control the disease. BSA involvement > 20 % or PASI >20. Very important local signs with very thick lesions with BSA involvement >10% may also be considered. Category 	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

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>“severe” on PGA. (3)</p> <p>Die deutsche S3 Leitlinie bezieht sich zur Einschätzung des Schweregrades auf den Europäischen Konsensus, wo keine weitere Unterteilung zwischen mittelschwere bis schwere Psoriasis erfolgt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mittelschwere bis schwere: BSA >10 or PASI >10 and DLQI >10 (5,4) <p>Beide Leitlinien geben an, dass für die Bestimmung des Schweregrades die Einschätzung über die betroffene Hautoberfläche allein nicht ausreicht und andere Parameter wie z.B. die Lebensqualität herangezogen werden sollten.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die WHO stuft die Plaque Psoriasis als schwerwiegende chronische Erkrankung ein. <p>Im Report der WHO wird die Plaque-Psoriasis als schwerwiegende chronische, nicht heilbare Erkrankung eingestuft, die einen erheblichen negativen Einfluss auf das Leben der Patienten haben kann. Auch hier wird als einer der wesentlichen Faktoren zur Einstufung der Plaque-Psoriasis als schwerwiegende Erkrankung der erhebliche negative Einfluß auf die Lebensqualität herangezogen. (6)</p> <ul style="list-style-type: none">• Vom Patienten wird die Plaque-Psoriasis im Zusammenspiel verschiedener Symptome als schwerwiegend empfunden.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

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>(6-8)</p> <p>Einer der schwerwiegendsten Folgen der Plaque-Psoriasis für die Patienten ist die Stigmatisierung. Als besonders belastend werden die Manifestationen der Psoriasis an sichtbaren oder sensiblen Körperregionen, wie den Nägeln, der Kopfhaut oder im Genitalbereich wahrgenommen. (6, 9) Patienten haben einen erheblichen Leidensdruck, der mit starken Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht. (10)</p> <p>Eine Patienten Umfrage hat ergeben, dass 27% aller Patienten mit Psoriasis ihre Psoriasis als schwerwiegend/schwere Erkrankung einschätzen. Diese Einschätzung korrelierte größtenteils mit der betroffenen Hautoberfläche. Dennoch schätzen auch 22% der Patienten an mit einer geringeren betroffenen Hautoberfläche ihre Erkrankung als schwerwiegend ein. Neben der reinen betroffenen Hautoberfläche und der Schuppung gaben 38% der Patienten an, dass der Juckreiz einer der wesentlichen Faktoren für die Einschätzung ihrer Erkrankungsschwere ist. Auch die Lokalisation wurde von den Patienten als wesentlich für die Erkrankungsschwere berichtet. (11)</p> <p>Aus den oben aufgeführten Gründen ist die Kategorisierung der Endpunkte durch das IQWiG in nicht schwerwiegend/nicht schwere und schwerwiegend/ schwere allein am Ausgangswert der einzelnen Endpunkte oder allein am PASI bei Studienbeginn unzureichend. Das Gesamtbild der Erkrankung sollte herangezogen</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

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)
	werden.	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung*. Stand: November 2018 2018 [18.09.2019]. www.fachinfo.de.
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung - STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze*. Stand: September 2019. 2019 [18.09.2019]. www.fachinfo.de.
3. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis*. EMEA/CHMP/EWP/2454/02 2004 [18.09.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf.
4. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. *S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris - Update 2017*. 2017 [18.09.2019]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.
5. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. *Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus*. Arch Dermatol Res. 2011;303(1):1-10.
6. WHO. *Global report on psoriasis*. 2016 [18.09.2019]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf.
7. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. *Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life*. Acta Derm Venereol. 2012;92(3):299-303.
8. Wu Y, Mills D, Bala M. *Impact of psoriasis on patients' work and productivity: a retrospective, matched case-control analysis*. Am J Clin Dermatol. 2009;10(6):407-410.
9. Traupe H, Robra B-P. *Themenheft 11 "Schuppenflechte"*. Robert Koch-Institut; 2002. p. 10.
10. Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB). *Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut*. 2018 [18.09.2019]. https://www.psoriasis-bund.de/fileadmin/images/broschueren/Patientenleitlinie_zur_Behandlung_der_Psoriasis_der_Haut.pdf.
11. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. *Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey*. J Am Acad Dermatol. 2014;70(5):871-881.e871-830.

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

Datum	23.09.2019
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi™)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

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 2. September 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Risankizumab (Skyrizi™) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Risankizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, legte der G-BA die Wirkstoffe Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab als Vergleichstherapie fest. Für (B) Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, legte der G-BA Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab als Vergleichstherapie fest.</p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung dieser Aufteilung. Für Patientengruppe (A) sieht das Institut den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte Studie mit einem Vergleich zu Fumarsäureester wurde vom IQWiG als nicht</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verwertbar eingestuft, da konventionelle Therapien (u.a. auch Fumarsäureester) vom G-BA zuletzt nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden. Das IQWiG wurde jedoch nach eigenen Angaben vom G-BA beauftragt, die Ergebnisse dieser Studie ergänzend auszuwerten. Die Ergebnisse wurden entsprechend im Anhang dargestellt und zeigten eine Reihe an sehr großen positiven Effekten für Risankizumab. Der Hersteller sieht Fumarsäureester weiterhin als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Zugleich verweist er darauf, dass die vorgelegte Studie extra für die AMNOG-Nutzenbewertung und in Übereinstimmung mit einer frühen G-BA-Beratung durchgeführt wurde. Insgesamt beansprucht der Hersteller damit einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Für die Patientengruppe (B) sieht das IQWiG einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Einschätzung ergibt sich anhand von zwei Studien mit ausschließlich positiven Effekten bei der Morbidität und Lebensqualität in einem Vergleich zu Ustekinumab.</p>	
<p>Zusatznutzennachweis für Patienten, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen, scheitert an nicht verlässlicher G-BA-Beratung zum Studiendesign</p> <p>Der Hersteller zeigt in seinem Dossier für die Patientengruppe der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen, eine Reihe an positiven, teils dramatischen Effekten, zugunsten von Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester in den</p>	<p>Da die Studie M16-178 keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert und zudem die eingeschlossenen Patienten nicht der Patientenpopulation a) entsprechen, kann die Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Risankizumab herangezogen werden. Dennoch werden die Ergebnisse der Studie M16-178 ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunktkategorien der Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Die hierfür vom Hersteller vorgelegte Studie (M16-178) wurde vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, da konventionelle Therapien (u.a. auch Fumarsäureester) vom G-BA zuletzt nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden.</p> <p>Nach Angaben des Herstellers, wurde das Design der extra für die AMNOG-Nutzenbewertung durchgeführten klinischen Studie im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 07.09.2016 mit dem G-BA besprochen. Die Studie wurde demnach entsprechend den Anforderungen des deutschen Versorgungskontexts aufgesetzt.</p> <p>Im Resultat wird die Studie, die vom G-BA beraten wurde, durch das IQWiG abgelehnt und der Zusatznutzennachweis damit verhindert. Die Beratung des G-BA war somit nicht verlässlich und bedeutet für den Hersteller, dass seine hohen finanziellen Aufwendungen für die Durchführung der Studie ergebnislos für den Zweck der Nutzenbewertung bleiben. Aus Sicht des vfa sollte der G-BA deshalb bei möglichen Änderungen der Vergleichstherapie nach Neubewertungen des „allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse“ mit mehr Augenmaß agieren und dabei das eigene Beratungsergebnis, welches zur vorliegende Studienlage geführt hat, berücksichtigen. Fraglich ist zudem inwieweit sich der „allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse“ bereits abschließend geändert hat oder ob dieser derzeit noch als „im Wandel begriffen“ verstanden werden könnte, welches möglicherweise ein „Nebeneinander“ möglicher neuen und alten Therapien</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rechtfertigen könnte.</p> <p>Es ist zudem grundsätzlich kritisch 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 nicht dargelegt werden. 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:	

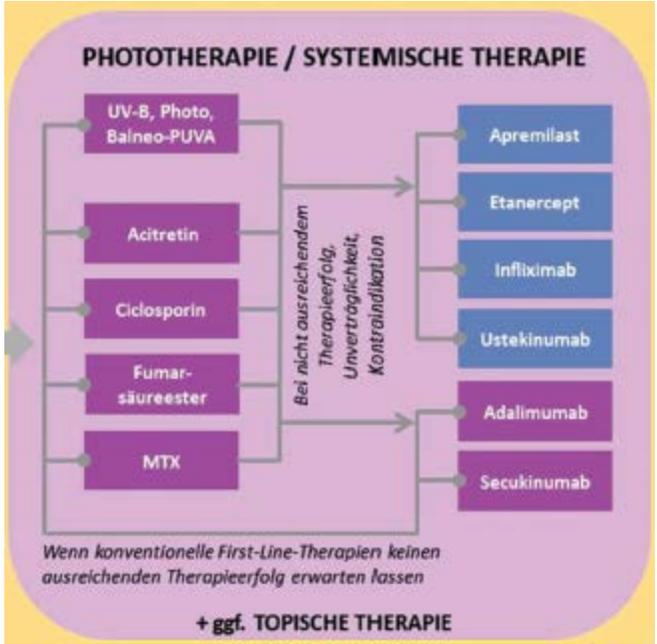
4.8 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	23.09.2019
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi™) - (2019-06-01-D-453)
Stellungnahme von	<i>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

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 Risankizumab 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, Methotrexat oder Ciclosporin [6] [11].</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 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-Psoriasis¹³ 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</p>

¹³ 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: 07.10.2019]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																									
<p>Darüber hinaus bildet damit dieses Nutzenbewertungsverfahren nicht mehr nur nicht die leitliniengerechte Behandlung, sondern auch nicht das reale aktuelle Versorgungsgeschehen in der Behandlung der Schuppenflechten ab.</p> <table border="1" data-bbox="203 544 1028 1257"> <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: 23.09.2019 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	<p>Biologika zugelassen. Da für die Behandlung mit dem <i>Interleukin-23-Antagonisten</i> Risankizumab 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 Risankizumab dar.</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																																																								
3) Prophylaktisch weist Medac schon einmal für den weiteren	Ein PASI 75-Response wird als patientenrelevant gewertet.																																																									

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>4) „Skyrizi wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen“ [18].</p> <p>Erfreulicherweise stellt auch der Gemeinsame Bundesausschuss den Zulassungsstatus von Methotrexat in seinen Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr nur ausschließlich zur Behandlung schwerer Formen der Psoriasis vulgaris dar [10].</p> <p>Mit entschiedenem Nachdruck möchte Medac jedoch - und muss es offenkundig auch - auf zwei Sachverhalte hinweisen:</p> <ul style="list-style-type: none">• die Zulassung des Methotrexat Fertigpen von Medac lautet wörtlich „für die Behandlung von [...] mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris bei erwachsenen Patienten“ [1],• einzig und allein das Methotrexat-Arzneimittel metex[®]PEN von Medac verfügt über diesen Zulassungsstatus. <p>Wie bereits bei zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren zur Indikation Psoriasis von Medac eingebracht, ist dem</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unternehmen Medac diese Indikationserweiterung im Frühjahr 2018 auf der Grundlage der METOP-Studie erteilt worden [1] [19].</p>	
<p>5) 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 sind folglich alle Aussagen zu Methotrexat im Verfahren nicht sachgerecht und sind zu ändern.</p>	
<p>6) 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>Im Beschluss zu Risankizumab werden keine Kosten zu Methotrexat dargestellt.</p>
<p>7) In den letzten elf 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 [20] [21] [22] [23].</p> <p>Darüber hinaus etabliert sich in jüngerer Zeit in der Behandlung der Psoriasis mit Methotrexat eine Startdosis von ≥ 15 mg als subkutane Gabe [19] [24] [25].</p>	
<p>8) Als Fazit möchte Medac anmerken, dass wir Fumarsäureester, Methotrexat und Ciclosporin aufgrund des Zulassungsstatus und der deutschen Versorgungspraxis als zwingenden Bestandteil der</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zweckmäßigen Vergleichstherapie sehen, dennoch unseres Erachtens Methotrexat der attraktivere therapeutische Komparator für die Fragestellung ist.	

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

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 2019
„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] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Risankizumab (Skyrizi™). Modul 1, o.O. 2019
- [7] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Risankizumab (Skyrizi™). Modul 2, o.O. 2019
- [8] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Risankizumab (Skyrizi™). Modul 3A, o.O. 2019
- [9] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Risankizumab (Skyrizi™). Modul 4A, o.O. 2019
- [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: Plaque-Psoriasis, o.O. 2018
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Risankizumab – (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2019 (= IQWiG-Berichte Nr. 811)
- [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] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Fachinformation Skyrizi 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Ludwigshafen Juli 2019

- [19] 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
- [20] 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
- [21] 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
- [22] 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
- [23] 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
- [24] Reich K et al., Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10:363-370
- [25] 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

4.9 Stellungnahme: LEO Pharma GmbH

Datum	23. September 2019
Stellungnahme zu	Risankizumab / Skyrizi®
Stellungnahme von	LEO Pharma GmbH, Neu-Isenburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung des Wirkstoff Risankizumab hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier in Modul 1, S. 9, Tabelle 1-5 Angaben bezüglich des von ihm benannten Teilanwendungsgebiet A (auf das sich das Dossier bezieht) wie folgt gemacht: <i>„Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie in Frage kommen“</i>. Zudem benennt er auf S. 11 für dieses Teilanwendungsgebiet A die ehemals auch vom G-BA festgelegte zVT (Tabelle 1-7) <i>„Fumarsäureester^b oder Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Phototherapie (NB-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab“</i>. Die Angaben erfolgten mit den Fußnote ^b: <i>„zusätzlich zu der vom G-BA festgelegten zVT“</i>. Das IQWiG folgt in seiner Dossierbewertung dieser Festlegung nicht, obwohl der pU die Abweichung im Dossier erläutert.</p> <p>Auch LEO Pharma kann die Änderung der zVT insbesondere in Bezug auf die Streichung der Fumarsäureester und die Änderung der Patientenpopulation formal und inhaltlich nicht nachvollziehen.</p> <p>Die zVT ist vom G-BA regelhaft nach den Maßstäben zu bestimmen,</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>Die Streichung der Fumarsäureester spiegelt nach Ansicht LEO Pharmed nicht den allgemein anerkannten Stand der evidenzbasierten Medizin 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</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 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-Psoriasis¹⁴ 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</p>

¹⁴ 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: 07.10.2019]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten im Teilanwendungsgebiet A (s.o.) von essentieller Bedeutung.</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. Daher sind die Fumarsäureester nicht nur für die Therapie der Patienten im Teilanwendungsgebiet A als zweckmäßig anzusehen, sondern sie genügen auch allen Kriterien, die im Rahmen der Nutzenbewertung zu erfüllen sind.</p> <p>Darüber hinaus vertritt LEO Pharma die Auffassung, dass durch die Änderung der ehemaligen Patientenpopulation A, die Zielpopulation der first-line zugelassenen Biologika für die Nutzenbewertung unzulässig eingeschränkt wird. Denn neben der Zulassung für die ehemalige Patientenpopulation A, werden die first-line Biologika von der aktuellen Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris empfohlen und sie sind im Rahmen der evidenzbasierten Medizin gut untersucht. Für das hier vorliegenden Fall hieße das, dass Risankizumab grundsätzlich nicht</p>	<p>Biologika zugelassen. Da für die Behandlung mit dem <i>Interleukin-23-Antagonisten</i> Risankizumab 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 Risankizumab dar.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mehr in einer Patientenpopulation bewertet werden kann, in der diese Therapie in 98,3% (!) der Fälle (S.110, Tabelle 30) das in den Leitlinien beschriebene Therapieziel (der Induktionstherapie) von PASI 75 erreicht. Dieser Ausschluss kann nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Literatur: 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 Wiederherstellung des ehemaligen Teilanwendungsgebietes A „<i>erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen</i>“. Die Therapie mit Fumarsäureestern ist als zVT wieder aufzunehmen.</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)
	<p>Anmerkung: Das IQWiG stellt im Rahmen der Dossierbewertung vorrangig auf den Wirksamkeitsendpunkt PASI 100 ab. Die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 werden lediglich ergänzend dargestellt. Dies steht im Widerspruch zur aktuell gültigen Leitlinie. Auch wenn die Erscheinungsfreiheit schlussendlich als Therapieziel definiert ist müssen alle drei Wirksamkeitsendpunkte gleichrangig bewertet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Gleichrangige Berücksichtigung der Endpunkte PASI 100, PASI 90 und PASI 75 im Rahmen der Dossierbewertung.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75) herangezogen.</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>Anmerkung:</p> <p>Gemäß AWMF Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris gilt neben dem Körperoberflächenbefall (BSA) und dem PASI auch ein DLQI von mindestens 10 als Kriterium für eine Systemtherapie. Die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 (Fragestellung B) berücksichtigen dieses Kriterium aber nicht. Die Charakterisierung der Population zu Baseline (S. 22) weist aus, dass nur ca. 52 bis 62% der untersuchten Patienten diesem Kriterium genügen.</p> <p>Weiteres Verzerrungspotenzial ergibt sich aus den systemtherapienaiven Patienten (ca. 5- 14%), die in diese Studien aufgenommen wurden und damit der Definition des G-BA nicht genügen.</p> <p>Auffällig ist zudem der hohe Anteil von Patienten, die gleichzeitig unter Psoriasis Arthritis litten (ca. 20 -35%). Hier bleibt unklar wie sich dies auf die Ergebnissicherheit in Bezug auf die Plaque-Psoriasis auswirkt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der Summe der Unklarheiten im Zusammenhang mit den Einschlusskriterien ist das Verzerrungspotenzial insgesamt als hoch einzuschätzen, daher kann trotz Meta-Analyse und Sensitivitätsanalysen maximal ein Hinweis ausgesprochen werden.</p>	<p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien. Aus den Studien war jedoch jeweils nur etwa ein Drittel der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, die aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation b) erfüllten und gemäß der deutschen Zulassung für eine Therapie mit Ustekinumab geeignet waren.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der hohen und differentiellen Anteile an Patienten, die mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt wurden, als potentiell hoch verzerrt eingestuft. Für den Endpunkt PASI 100, die Endpunkte zur patientenberichteten Symptombefreiheit (PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen) sowie zum DLQI der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden daher ergänzend Sensitivitätsanalysen ausgewertet, bei denen fehlende Werte zum einen durch Last Observation carried forward (LOCF) und zum anderen durch Multiple Imputation (MI) ersetzt wurden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen weisen gegenüber der primären NRI-Analyse konsistente Effekte vergleichbarer Größenordnung auf. Somit konnte anhand der Sensitivitätsanalysen gezeigt werden, dass die Ergebnisse robust sind. Trotz des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene wird daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.</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)
		Insgesamt erfolgt eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Beleg.

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

Datum	23.09.2019
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi™) in der Plaque-Psoriasis – Nutzenbewertung A19-41 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2019-06-01-D-453
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 dem 26.04.2019 ist Risankizumab (Skyrizi™) zugelassen zur „Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen“. [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 02.09.2019 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [2]</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Risankizumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Abatacept (Orencia®) ist neben der Behandlung der rheumatoiden Arthritis auch zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassen. [3]</p> <p>Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Risankizumab auch B-MS.</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 <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)
IQWiG Bericht Kapitel 2.6.4.3.2 S. 67ff	<p>Endpunkte</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Patientenrelevanz von PASI 75 und PASI 90</p> <p>In den vorliegenden Studien werden die Endpunkte PASI 75, PASI 90 und PASI 100 erhoben. Vom IQWiG wird allerdings für den Psoriasis Area and Severity Index (PASI) nur das Kriterium „Remission“, d.h. PASI 100 formal eingeschlossen, während die Operationalisierungen für Ansprechen PASI90 und PASI75 „nicht eingeschlossen“, sondern nur „ergänzend dargestellt“ werden ([2], S. 67ff). Dieses Vorgehen wird vom IQWiG im Wesentlichen mit möglichen verbleibenden den Patienten beeinträchtigenden Symptomen trotz Erreichen von PASI75 oder PASI90 begründet ([2]). Der fehlende formale Einschluss des Ansprechens im PASI steht sowohl im Widerspruch zu den – älteren– Empfehlungen der EMA [4] und klinischen Experten [5], als auch der Beurteilung dieser Endpunkte in den Jahren 2017 und 2018 durch den G-BA, beispielsweise in der Bewertung von Secukinumab [6], Ixekizumab [7], Brodalumab [8] oder Guselkumab [9].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung des Erreichens von PASI90 und PASI75 durch das IQWiG nicht nur ergänzend, sondern auch formal als patientenrelevante</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75) herangezogen.</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)
	Endpunkte für die Morbidität.	

Literaturverzeichnis

1. Abbvie. Fachinformation Skyrizi® [online]. 07.2019. [Aufgerufen am 12.09.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022453>.
2. IQWiG. Risankizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Aufgerufen am 12.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3104/2019-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risankizumab-D-453.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation ORENCIA® 125 mg Injektionslösung [online]. 04.2019. [Aufgerufen am 12.09.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014245>.
4. European Medicines Agency (EMA). GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS [online]. 2004. [Aufgerufen am 12.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.
5. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Archives of dermatological research. 2011 Jan;303(1):1-10.Epub 2010/09/22.
6. 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) [online]. 2017. [Aufgerufen am 12.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_BAnz.pdf.
7. 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 [online]. 2017. [Aufgerufen am 12.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.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 – Brodalumab [online]. 2018. [Aufgerufen am 12.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3245/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_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 – Guselkumab [online]. 2018. [Aufgerufen am 12.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_BAnz.pdf.

4.11 Stellungnahme: Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.

Datum	20. Septembetr 2019
Stellungnahme zu	Risankizumab; IQWiG Bericht Nr. 811
Stellungnahme von	Dr. Klaus Strömer/Dr. Ralph von Kiedrowski für Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V. Robert-Koch-Platz 7 10115 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der Zulassung von Risankizumab 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 ein selektiver humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper gegen das Interleukin(IL)-23-Protein 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</p>	

möglich wäre.

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, Guselkumab im März 2018 und Tildrakizumab im März 2019 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 befürworten wir an dieser Stelle des GBA Fumarsäureester und/oder Methotrexat und/oder Phototherapie nicht mehr als zulässige Vergleichstherapie zu deklarieren. Mit dieser Entscheidung ist akzeptiert, dass Biologica nicht mit den klassischen zur Verfügung stehenden systemisch anzuwendenden Therapien bei Psoriasis vergleichbar sind und somit in Zukunft zum Wohle der Patienten auf entsprechende Vergleichsstudien verzichtet werden kann.

Zitat: Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei

erwachsenen Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Risankizumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Zitat: Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Risankizumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Stellungnahme: Ein nicht belegter Zusatznutzen darf nicht mit einem fehlenden Zusatznutzen gleichgesetzt werden. Biologica haben in der Vergangenheit in eindrucksvoller Weise ihren Zusatznutzen gegenüber konventionellen Systemtherapien immer wieder gezeigt. Dies hat im Frühjahr des Jahres auch dazu geführt, dass der GBA sie als ZVT nicht mehr berücksichtigt. Als Versorger können wir uns keine Argumente vorstellen, warum ein Biologicum, das gegenüber anderen Biologica einen Zusatznutzen nachgewiesen hat, keinen Zusatznutzen gegenüber nicht Systemtherapie-vorbehandelten Patienten haben sollte.

Da die Studie M16-178 keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert und zudem die eingeschlossenen Patienten nicht der Patientenpopulation a) entsprechen, kann die Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Risankizumab herangezogen werden. Dennoch werden die Ergebnisse der Studie M16-178 ergänzend dargestellt.

<p>Fazit: auch bei Risankizumab ist unzweifelhaft von einem Zusatznutzen in Bezug auf nicht konventionell systemisch vortherapierter, aber auch bereits etablierter biologischer Therapien an Hand der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in den publizierten RCT´s auszugehen.</p>	
---	--

4.12 Stellungnahme: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Datum	23.09.2019
Stellungnahme zu	Risankizumab IQWiG Bericht A19-41
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 style="text-align: center;">Dr. Klaus Strömer für den Berufsverband der Deutschen Dermatologen</p> <p style="text-align: center;"><i>Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf</i></p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und die regionalen Psoriasis-Netze in Deutschland in Kooperation mit dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen begrüßen es, dass mit der Einführung von Risankizumab als Systemtherapeutikum der Psoriasis vulgaris eine weitere Therapieoption mit guter Nutzen – Risikorelation in die Versorgung gelangt. Als Blocker des Interleukin-23/p19 – Pfades gehört es in die Gruppe der nach Studiendaten hochwirksamen und gut verträglichen antipsoriatischen Biologika der neuesten zugelassenen Wirkklasse.</p> <p>Der vorgelegte Bericht des IQWiG vom 29.08.2019 (interne Auftragsnummer A19-41) weist auf die gute Datenlage sowohl in der Erst- wie auch in der Zweitlinientherapie hin. Allerdings wird aus formalen Gründen keine Nutzenbewertung im Erstlinienmodus durchgeführt, da der Gemeinsame Bundesausschuss das vom pU untersuchte Vergleichspräparat Fumarsäureester (FSE) nicht als ZVT benannt hatte. Zu konstatieren ist jedoch, dass das Bekanntwerden der Streichung von FSE als ZVT nach bereits weit fortgeschrittener Studiendurchführung erfolgte, welche wiederum auf der vormals geltenden Empfehlung des GBA zur Berücksichtigung von FSE als ZVT beruhte. Angesichts der außergewöhnlich hohen Therapieeffekte von Risankizumab mit beispielsweise einem PASI90 von 83,3% (vs. 10,0% bei FSE) und der Lebensqualität (DLQI 0/1) von 66,7% (vs. 10,0% bei FSE) ist hier aus medizinischer, versorgerischer Sicht ein hoher Zusatznutzen von Risankizumab in der Erstlinientherapie bei zugleich überlegener Verträglichkeit zweifelsfrei zu erkennen. Zur Frage der FSE als ZVT sei auch auf unsere Stellungnahme zu Tildrakizumab bei gleicher Indikation verwiesen (A18-78).</p>	<p>Da die Studie M16-178 keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert und zudem die eingeschlossenen Patienten nicht der Patientenpopulation a) entsprechen, kann die Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Risankizumab herangezogen werden. Dennoch werden die Ergebnisse der Studie M16-178 ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weitere zu beanstandende Passagen aus dem IQWiG-Bericht betreffen falsch wiedergegebene Sachverhalte, die bereits in vorausgehenden Stellungnahmen der DDG festgehalten wurden (IQWiG-Aufträge A 15-20, A 15-09, A 17-08, A 17-07, A 17-42, A 17-60 und A 18-78). Hierzu zählen die Unzweckmäßigkeit des PASI100 als versorgerisch relevanter Endpunkt, die falsche Zugrundelegung des mittleren Gewichtes nach Mikrozensus, die unterbliebene Bewertung der Daten zur Nagelpsoriasis, die Taxierung der Anzahl an Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sowie die Ermittlung der Jahrestherapiekosten. Auf die Wiederholung dieser Kritikpunkte wird hier verzichtet.</p>	

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Risankizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Oktober 2019
von 11.59 Uhr bis 12.46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Barbus
Frau Sellenthin
Frau Dr. Unnebrink
Herr Dr. Wolff

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

Herr Kudelko
Frau Dr. Sickold

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

Herr Frosien
Frau Melnicenko

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

Herr Dr. Macheleidt

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

Frau Fink
Herr Dr. Fotiou

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Kolb
Herr Dr. Kramps

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH:**

Herr Bunsen
Frau Dr. Nau

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

Herr Dr. Strömer

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es geht um Risankizumab, §-35a-Verfahren. Basis für die heutige mündliche Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 29. August 2019. Es haben sich eine ganze Reihe von angemeldeten Teilnehmern abgemeldet. Ich vermute, dass dies darauf zurückzuführen ist, dass irgendwelche Leute hier irgendwelche Straßen blockieren. Das hat mich heute Morgen auch schon viele Nerven gekostet; aber gut.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir, wie üblich, Wortprotokoll führen. Ich bitte deshalb auch zugleich darum, dass, wenn Sie gleich das Wort ergreifen, jeweils der Name und das entsendende Unternehmen oder die Institution benannt wird. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Herr Barbus, Frau Sellenthin, Frau Dr. Unnebrink und Herr Dr. Wolff anwesend sein – jawohl. Dann müsste Herr Dr. Strömer als Kliniker vom Berufsverband der Deutschen Dermatologen anwesend sein, ebenso Herr Kudelko und Frau Dr. Sickold von Almirall. Entschuldigt sind Herr Frosien und Frau Melnicenko von Janssen. Herr Dr. Macheleidt von LEO fehlt noch. Ferner sind entschuldigt Frau Fink und Herr Dr. Fotiou von Lilly sowie Herr Bahr von Medac. Anwesend sein müssten Herr Dr. Kolb und Herr Dr. Kramps von Novartis – jawohl. Weiter fehlen Herr Bunsen und Frau Dr. Nau von UCB, und dann ist Herr Dr. Rasch vom vfa anwesend. – Sind alle aufgerufen?

Ich begrüße Sie nochmals ganz herzlich und gebe dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit, auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG, aber auch bezogen auf allgemeine Fragestellungen, nochmals hinzuweisen. Danach werden wir eine hoffentlich muntere Frage-und-Antwort-Runde durchführen. – Wer möchte einführen? – Herr Dr. Wolff, bitte schön.

Herr Dr. Wolff (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur mündlichen Anhörung und die Gelegenheit, zu Risankizumab in der Indikation Plaque-Psoriasis Stellung zu nehmen. Zunächst stelle ich unser Team vor: Frau Unnebrink ist die Statistikerin, Frau Sellenthin ist die Hauptverantwortliche für das Frühbewertungsdossier und Herr Barbus ist der medizinische Leiter in der Dermatologie. Mein Name ist Malte Wolff; ich leite bei AbbVie das Team für Marktzugang in der Immunologie.

Worum geht es hier? Es geht um die Plaque-Psoriasis, bei der die Patienten unter ihrer Erkrankung sehr leiden. Sie haben Schuppen am ganzen Körper, die Haut juckt, schmerzt, brennt, wodurch ihre Lebensqualität deutlich eingeschränkt ist. Risankizumab ist eine neue Therapie, die diese Krankheitslast der Patienten deutlich und langanhaltend verbessert. Eine Behandlung alle zwölf Wochen als Dauertherapie führt bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis dazu, dass ein Großteil der Patienten von ihrer Psoriasis bzw. deren Einschränkung hinsichtlich der Lebensqualität befreit ist.

Wir haben dies in diesem Dossier mit direkt vergleichenden Studien in allen ursprünglich definierten Populationen dargestellt. Diese zeigen bei zahlreichen Endpunkten bedeutsame Vorteile für Risankizumab, und zwar sowohl in der damaligen Subpopulation A, also vereinfacht gesagt, bei Systemtherapie-naiven Patienten, als auch in der Subpopulation B,

also Systemtherapie-vorbehandelten Patienten. In Bezug auf diese Nutzenbewertung fokussieren wir heute auf folgende Themen, erstens auf die Evidenz und Populationsgröße bei Systemtherapie-naiven Patienten und zweitens auf den beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab bei Systemtherapie-vorbehandelten Patienten.

Zuerst zu den Systemtherapie-naiven Patienten: Die vorliegende Studie von Risankizumab versus Fumarsäure wurde in Deutschland durchgeführt und speziell für diese Nutzenbewertung aufgesetzt. Wir freuen uns, dass das IQWiG diese Studie gewürdigt und zusätzlich ausgewertet hat. Der G-BA sollte diese Evidenz entsprechend ergänzend darstellen, um eine Vergleichbarkeit der Nutzenbewertungen in der Psoriasis zu gewährleisten.

Die neu definierte Population muss nun quantifiziert werden. Die Population A beinhaltet nicht mehr alle Systemtherapie-naiven Patienten, sondern nur diejenigen, die als erste Systemtherapie ein Biologikum erhalten. Wir haben dazu in der Stellungnahme Zahlen eingereicht. Hier leiten wir auf Basis zweier aktueller Datenquellen einen Anteil an der Gesamtpopulation von 17 Prozent ab. Diese Quantifizierung zeigt, dass die Patientenzahlen der neuen Subpopulation im Beschluss angepasst werden sollten.

Zweitens zum Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Systemtherapie-vorbehandelten Patienten: Hier stützen wir unsere Aussagen zum Zusatznutzen auf zwei hochwertige direkt vergleichende Studien gegenüber Ustekinumab. Über 60 Prozent der Patienten unter Risankizumab waren vollständig erscheinungsfrei und damit knapp dreimal so viele wie unter Ustekinumab. Psoriasis-typische Symptome wie Juckreiz, Schmerz, Brennen oder Rötungen verschwinden bei den meisten Patienten vollständig. Über 80 Prozent der Patienten fühlen sich unter Risankizumab-Therapie kaum oder gar nicht mehr in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Was bedeutet das für einen Patienten konkret? Er ist weitgehend befreit von seinen Psoriasis-Symptomen, und dies bei einem sehr guten Sicherheitsprofil, das mit Ustekinumab vergleichbar ist. Wie im vorgelegten Nutzendossier dargestellt, lässt sich für Risankizumab daher einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

Damit komme ich zum Schluss: Mit Risankizumab steht den Patienten eine neue, innovative Therapieoption in der Plaque-Psoriasis zur Verfügung, die in mehreren direkt vergleichenden Studien bisherigen Standardtherapien deutlich überlegen war. Wir sehen daher einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab als belegt an. – Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns ebenfalls auf eine schöne Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wolff, für diese Einführung, vor allen Dingen danke dafür, dass Sie herausgestellt haben, dass das IQWiG in der Dossierbewertung nach dem Wechsel der zVT eben auch die Daten in Bezug auf Fumarsäureester dargestellt und gewürdigt hat. Das ist ja unsere Praxis, die wir in der Vergangenheit bereits mehrfach in Beschlüssen zum Ausdruck gebracht haben und die dann greift, wenn wir, bezogen auf ein Studiendesign, beraten und Sie dann eben entsprechende Studien aufgesetzt haben, es dann aber evolutionäre Entwicklungen in der Therapie gegeben hat, die ein Festhalten an der alten zVT schwierig erscheinen lassen. Aber aus diesen Daten, die sicherlich dann auch im Beschluss dargestellt werden, lässt sich gleichwohl ein Vergleich zu den anderen Wirkstoffen ableiten. Das ist meines Erachtens eine vernünftige Vorgehensweise.

Meine erste Frage geht an Herrn Strömer. Es ist ja gerade gesagt worden: Wir haben hier, insbesondere in der Patientengruppe B, doch relativ deutliche Effekte, die auch das IQWiG sieht. – Herr Strömer, wie wird aus Ihrer Sicht der Stellenwert von Risankizumab gegenüber anderen bereits zugelassenen Biologika in der zu bewertenden Therapiesituation eingeschätzt? Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Antikörpern oder kann man sagen, es ist eigentlich egal, welche man einsetzt, da man ähnliche oder gleiche Effekte sieht? Haben Sie vielleicht eine Meinung dazu? – Herr Strömer, bitte.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ich kann immer nur aus der versorgerischen Sicht sprechen, nicht aus der wissenschaftlichen Sicht. Wir freuen uns natürlich und brauchen auch verschiedene Medikamente in der Behandlung der Schuppenflechte. Wir haben derzeit zum Beispiel jetzt nach zehn, 15 Jahren Einsatz dieser Medikamente auch Phänomene, dass die Wirkung nachlässt, dass wir die Medikamente wechseln müssen, dass wir neue Präparate brauchen. Wir sehen auch, dass unsere Patienten zu einem Teil sehr davon profitieren – eben genau diejenigen, die gut geführt werden können –, wenn sie nicht so häufig mit ihrer Krankheit konfrontiert werden. Die Applikationsart alle drei Monate wie bei Ustekinumab hat schon bisher dazu geführt, dass das Ustekinumab gerne eingesetzt wurde. Hier sehe ich natürlich einen Anknüpfungspunkt auch für das neue Medikament. Wir haben viele Patienten, die aber dann auch in der Compliance schwieriger sind; sie eignen sich vielleicht eher für Medikamente, die häufiger eingesetzt werden, wodurch man die Patienten dann häufiger sieht.

Einen Zusatznutzen sieht man natürlich anhand der Studienergebnisse. Ob sich dies dann tatsächlich auch nach der kurzen Zeit, die das Medikament auf dem Markt ist, als besonderer und zusätzlicher Wert dieses Medikamentes durchsetzen wird, muss man erst noch sehen. Aber die bisherigen Zahlen zeigen, dass die Kollegen das auch gerne verwenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Bitte schön, Herr Marx und dann Frau Grell.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an den Kliniker. Die S3-Leitlinie empfiehlt ja den Einsatz von Antikörpern, insbesondere Adalimumab und Secukinumab, in der Erstlinie bei denjenigen Patienten, bei denen eine ausreichende Wirksamkeit anderer Systemtherapien nicht vielversprechend ist, aber geht nicht genau darauf ein, an welchen Kriterien das festgemacht wird. Können Sie das hier genauer ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ich habe gar nicht so genau hingehört, erst als ich meinen Namen hörte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind der Einzige, der nicht vom Unternehmen oder von anderen Unternehmen oder vom vfa kommt; deshalb sind Sie heute praktisch für alles zuständig. Das ist doch schön.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Da muss ich Sie tatsächlich bitten, kurz zu wiederholen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, wiederholen Sie die Frage.

(Vereinzelt Heiterkeit)

– Es ist Montagmorgen, Herr Strömer; das kann passieren.

Herr Dr. Marx: Also gut, noch einmal die Frage: Welche Patienten sind es, die in der Erstlinie bereits für Antikörper, für Secukinumab und Adalimumab, infrage kommen?

Herr Dr. Strömer (BVDD): Im Einsatz ist es schwierig, weil sich die Kollegen tatsächlich wegen der Rahmenbedingungen immer noch sehr scheuen, trotz einer Erstlinienzulassung die teuren Präparate dann auch tatsächlich einzusetzen. Nach allen Rückmeldungen, die ich bekomme, versucht man trotzdem zunächst einmal, selbst wenn es Off-Label-Use ist, mit einem Methotrexat oder mit einem Cyclosporin oder auch mit einem Fumarsäureester einzusteigen, also eigentlich wie bei der Population B: kein großer Unterschied.

Es gibt aber auch Patienten, die zum Beispiel besonders schwer betroffen sind, die einen PASI von über 20 haben. Wir haben im Zusammenhang mit einem Leitfaden zur Behandlung der Schuppenflechte gemeinsam überlegt, dass solche Patienten dann auch zur Erstlinientherapie besondere Berücksichtigung finden sollten. Es schält sich heraus, dass wir bei über zehn Jahren Erfahrung mit den Medikamenten unseren Patienten auch intuitiv ansehen: Da brauche ich jetzt eigentlich keine klassische Therapie zu versuchen. – Ich bekomme dann nur beim Griff zum Rezeptblock noch ein bisschen den Schreibkrampf, weil ich überlege, ob es vielleicht doch günstiger geht, und weiche dann vielleicht von meiner Idee ab, ein neues Präparat einzusetzen, das dem Patienten schneller, zuverlässiger und nebenwirkungsärmer hilft. Wenn dies vermieden werden könnte, dann, so bin ich der festen Überzeugung, könnten auch mehr Patienten schon sofort von einer ersten Inanspruchnahme des Medikamentes profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, dann Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Grell: Meine Frage geht an den Unternehmer. Wir haben in der UltIMMa-1- und in der

UltIMMa-2-Studie ungefähr gleiches Ansprechen beim PASI 100, was Risankizumab angeht, aber nicht, was Ustekinumab angeht. Da haben wir einen Unterschied von 15 Prozent zu 30 Prozent im PASI und natürlich dann auch, dass die Ergebnisse sehr viel besser werden. Nun waren in der MMA-1-Studie japanische Patienten enthalten. Würden Sie dies angesichts des beschriebenen Polymorphismus des Interleukin-Rezeptors als eine Erklärungsmöglichkeit sehen, oder welche Erklärungsmöglichkeit haben Sie dafür, dass Ustekinumab in den Studien dermaßen schlecht abgeschnitten hat? Auch im Vergleich zu der Nutzenbewertung, die hier durchgeführt wurde, war es die gleiche Substanz, die als Vergleichsparameter bei Secukinumab in der gleichen Indikation genutzt wurde. Ich verstehe jetzt gar nicht, wieso die Ergebnisse da so unterschiedlich sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das beantworten? – Herr Barbus, bitte.

Herr Barbus (AbbVie): An dieser Stelle halte ich fest, dass ich gar nicht so sehr auf die Ergebnisse zu Ustekinumab eingehen möchte, sondern vielmehr auf die von Risankizumab. Hier sehen wir, dass die Ergebnisse, wie Sie es schon skizziert haben, sehr konsistent sind. Wir sehen einen Zeitpunkt, bei dem die Werte von Ustekinumab tatsächlich von dem abweichen, was wir erwarten. Wir sehen zu diesem Zeitpunkt – das war Woche 16 – auch

eine geringere Wirksamkeit für Risankizumab. Insgesamt sieht man aber, dass das Delta zwischen den Studien und zwischen den Produkten gleich geblieben ist.

Auf die Frage, ob asiatische Patienten hier aufgrund von Polymorphismen eventuell ein anderes Ansprechen zeigen, kann ich nicht eingehen, weil wir aufgrund von Subgruppenanalysen keinen Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit gesehen haben. Wir sehen nur, dass in der einen Studie, in der mehr Asiaten eingeschlossen waren, dieses Ansprechen zu einem früheren Zeitpunkt eben nicht vergleichbar war. Nichtsdestotrotz war das Ansprechen dieser Patientenpopulation insgesamt gleichermaßen groß; auch die Sicherheit hatte kein anderes Profil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Grell?

Frau Dr. Grell: Sie können sich nicht darauf zurückziehen, dass Sie bei einer direkt vergleichenden Studie nur den einen Arm angucken. Ich meine, das relative Risiko ist in der Gruppe, die ein Drittel asiatischer Patienten enthielt, 4,4 zu 2,0 für diejenige Gruppe, die solche Patienten nicht enthielt. Das sind ja Riesenunterschiede. Es bedarf ja einer medizinischen Rationale, woher das kommt. Egal, wie ich jetzt rechne, brauche ich dafür eine Rationale. Ich brauche auch eine Rationale, woher die großen Unterschiede kommen. Es ist sehr bedauerlich, dass der Hersteller von Stelara nicht da ist. Dieses völlige Versagen seiner Therapie kann ihm ja nicht ganz verborgen geblieben sein. Gab es also in den japanischen Studien da Unterschiede oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Barbus.

Herr Barbus (AbbVie): Sie sprechen tatsächlich nur den einen Zeitpunkt an; ich verweise jedoch wieder auf die 52-Wochen-Daten, bei denen wir tatsächlich keinen Unterschied sehen. Das Gleiche trifft auch zu, wenn wir uns die anderen Endpunkte anschauen, nämlich PASI 90 und PASI 75. Da ist dieser Unterschied nicht mehr so ausgeprägt bzw. man sieht ihn kaum. Tatsächlich kann ich zu den Ustekinumab-Ansprechraten wenig sagen.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Zu dem letzten Diskussionspunkt habe ich auch noch eine Anmerkung. Sie haben gerade gesagt, dass man zu Woche 52 keine großen Unterschiede zwischen den verschiedenen Ethnien sieht, wenn ich das richtig verstanden habe. Ich habe die Daten vor mir. In der Tat hat unter den Asiaten in der Studie UltMMA-1 unter Ustekinumab kein einziger Patient einen PASI 100 erreicht. Der Interaktionswert ist deswegen nicht signifikant, weil Sie gar keinen berechnet haben, weil dies in der Situation gar nicht ging, weil Sie gar kein relatives Risiko berechnet haben. Also, es könnte doch schon sein, um erst einmal auf das zurückzukommen, was Frau Grell gesagt hat, dass die asiatischen Patienten schlechter auf Ustekinumab angesprochen haben, oder? Das ist doch erst einmal nicht unmöglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wolff.

Herr Dr. Wolff (AbbVie): Wie gesagt, wir haben bei den Studien diverse Interaktionsterme grundsätzlich berechnet. Aus unserer Sicht sind keine Auffälligkeiten, insbesondere zum Ende der Studie, deutlich geworden. Mein Kollege sagte bereits, dass sich mehr oder weniger am Anfang kleine Differenzen ergeben, zu Woche 16, dass sich das aber über die

Zeit deutlich verringert hat. Ich müsste mir jetzt die IQWiG-Bewertung nochmals genauer angucken. Das habe ich jetzt nicht direkt vorliegen; deswegen kann ich an der Stelle dazu jetzt auch nichts sagen. Aber normalerweise verringert sich diese Differenz über die Zeit hinweg oder ist nicht mehr vorhanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Wie gesagt, Ihre Daten aus dem Studienbericht zeigen etwas anderes, nämlich dass Sie gar keinen Interaktionstest zu der Zeit gerechnet haben.

Ich habe aber eigentlich eine andere Frage, wobei es um die nachgereichten Sensitivitätsanalysen geht. Sie haben zu verschiedenen Endpunkten noch einmal Sensitivitätsanalysen zu LOCF und Multiple Imputation nachgereicht. In den beiden Studien waren diese Arten von Sensitivitätsanalysen auch präspezifiziert, zumindest für den PASI und auch für andere Endpunkte. Deswegen stelle ich nur noch die Nachfrage, warum Sie das nicht gleich und auch schon für das Dossier vorbereitet haben. Vielleicht können Sie dazu noch eine Einschätzung abgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Korrekt: Präspezifiziert waren die Analysen für PASI 90 und sPGA 0/1, also für die primären Endpunkte in beiden Studien. Dargestellt haben wir die Sensitivitätsanalysen nur für die PASI-Auswertungen. Für den sPGA haben wir es nicht dargestellt, obwohl es präspezifiziert war, weil der sPGA kein patientenrelevanter Endpunkt ist. Für die anderen Endpunkte waren diese nicht präspezifiziert; uns war, ehrlich gesagt, auch nicht bewusst, dass wir dies für die anderen Endpunkte auch einreichen sollten. Nach der IQWiG-Bewertung haben wir diese jetzt eben in der Stellungnahme nachgereicht, und diese bestätigen ja auch die hohe Wirksamkeit von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das, Herr Vervölgyi? – Okay. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe zu einem anderen Punkt eine Frage. Wenn Frau Müller noch etwas zum PASI zu fragen hat, würde ich ihr den Vortritt lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nicht zum PASI direkt, also nicht zu dem, was eben diskutiert wurde, sondern zu etwas, was wir zuvor diskutiert haben. – Dann mache ich das kurz.

Ich hatte eigentlich die gleiche Frage, wie sie Herr Vervölgyi hatte, welchen Interaktionstest Sie wirklich konkret durchgeführt haben. Mir ist es immer noch nicht ganz klar geworden. Haben Sie jetzt in dieser Studie für 52 Wochen, zu dem späten Zeitpunkt, den Test auf Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vorgenommen oder nicht? Dies frage ich einfach noch einmal ganz konkret.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Ja, wir haben im Dossier die Subgruppenanalysen auch für die Ethnie dargestellt. Das haben wir für alle Endpunkte, die wir im Dossier dargestellt haben, und auch für alle Operationalisierungen durchgeführt, unter anderem für die Ethnie.

Frau Dr. Müller: Zum Zeitpunkt 52 Wochen auch? Nur, weil Herr Vervölgyi ja meinte, wenn ich ihn richtig verstanden habe, dass es zu dem Zeitpunkt nicht möglich gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zuerst Frau Sellenthin, dann Herr Vervölgyi.

Frau Sellenthin (AbbVie): Genau, für 52 Wochen. Das war ja auch der Zeitpunkt, zu dem wir die Analysen im Dossier dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Die Aussage, die ich gerade machte, bezog sich nicht auf das, was im Dossier steht – da sind nämlich die Interaktionstests nur auf Metaebene der beiden UltIMMA-Studien gemacht worden –, sondern auf Basis der UltIMMA1 alleine, die einzige Studie, in der Asiaten eingeschlossen worden sind. Deswegen ist es natürlich da besonders relevant zu gucken, wie das denn zwischen Asiaten und Nichtasiaten ist, weil sich die Interaktionstests im Dossier alleine auf „Weiß/nicht weiß“ beziehen. Das ist sozusagen ein anderer Cut-off.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Klarstellung. Also trifft das zu, was Sie angesprochen haben und was Frau Grell angesprochen hat: Asiaten wurden nicht untersucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wurde nicht untersucht. – Jetzt haben wir Herrn Nell und dann Frau Grell.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine Frage an Herrn Strömer. Als wir uns die Studienpopulation angeguckt haben, ist uns bei der Vorbehandlung aufgefallen, dass die Anzahl der Patienten, die eine topische Therapie bekommen hatten, recht gering ist, insbesondere in der UltIMMA2-Studie, die ja etwas bessere Ergebnisse zeigt. Ich nahm immer an, eine topische Therapie werde fortgeführt, auch wenn eine systemische Therapie gegeben wird. So habe ich es zumindest den Leitlinien entnommen. Aber wie sieht die Praxis aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Es ist tatsächlich so, dass die meisten Patienten in der Praxis zusätzlich noch eine Lokalthherapie erwarten, alleine schon aus Compliance-Gründen und weil es auch eine Pflege der Haut braucht. Eine externe Therapie, sei es nun Intervalltherapie oder auch eine wirkstoffhaltige Therapie, ist also die Regel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, Sie sind ohnehin an der Reihe.

Frau Dr. Grell: Herr Strömer, nochmals eine Nachfrage dazu. In den beiden Studien waren das bei der ersten etwa ein Drittel und bei der zweiten Studie nur 8 Prozent. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, entspricht das zum einen nicht deutscher Wirklichkeit. Sehen Sie

zum anderen dadurch eine Auswirkung auf die Therapie des Biologikums, wenn praktisch kaum eine topische Therapie gemacht wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Wie gesagt, aus versorgerischer Sicht, nicht aus wissenschaftlicher Sicht: Ich denke, dass die topische Therapie bei so hochwirksamen Medikamenten eher dazu dient, die Patienten ein Stück weit in ihrem gewohnten Behandlungsumfeld zu belassen. Ich wüsste jetzt keine Rationale, warum eine Topika-Therapie den Effekt, den ich mit einer solchen Systemtherapie erziele, noch weiter verbessern sollte.

Insbesondere dann, wenn wir von einem PASI 100 sprechen, kann ich mir allerdings vorstellen, dass vielleicht eine Vorbehandlung, also eine zusätzliche Lokalthherapie, den PASI 100 eher verringert. Wir sind ja überhaupt keine Freunde des PASI 100. Er hat mit der klinischen Realität überhaupt nichts zu tun; kein Mensch braucht einen PASI 100. Ich wüsste auch gar nicht, wie ich ihn an meinen Patienten definieren sollte. Ein Unterschied zwischen einem PASI 90 und einem PASI 100 ist ein Schüppchen hinter dem Ohr oder eine Reströtung an der Stirnhaargrenze, je nachdem, welchen Untersucher ich da gerade habe. Wenn ich es zum Beispiel mit einem Vitamin-D-Präparat lokal zusätzlich behandle, dann habe ich therapiebedingt auch eine Rötung der Haut, und dies verunmöglicht dann vielleicht sogar den PASI 100. Das ist Spekulation; aber ich denke, dass die Lokalthherapie, wenn man die Systemtherapie richtig einsetzt und der Patient im weiteren Verlauf gelernt hat: „Jawohl, ich komme tatsächlich anders als die letzten Jahrzehnte ohne ein wirkstoffhaltiges Externum zurecht“, dann auch entbehrlich ist, bei einem PASI 90 oder mehr, den ich erreicht habe, sowieso.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell. – Da habe ich wieder etwas gelernt: Ein Schüppchen hinter dem Ohr kann den Unterschied zwischen PASI 90 und 100 machen?

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ja, natürlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können das übrigens schön erklären, Herr Strömer. Deswegen freue ich mich immer, wenn Sie da sind. Es ist für Juristen ja gut, wenn man im Laufe des Vormittags auch medizinische Erkenntnisse kriegt. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, bedeutet das aber auch, dass es bei der PASI-Beurteilung Unterschiede zwischen den verschiedenen Bewertern gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Tatsächlich sehe ich da keine großen Unterschiede, ob ich den Patienten mit einem Lokalthapeutikum vorbehandle oder ob ich ihn nicht vorbehandle.

Frau Dr. Grell: Entschuldigung, das ist ein Missverständnis, was meine Frage angeht. Sie hatten gerade gesagt, dass bei den Ärzten da durchaus Unterschiede bei der Erhebung des PASI 100 bestehen. Es geht darum: Wie ist die Verlässlichkeit bei unterschiedlichen Ärzten,

die den PASI 100 erheben, insbesondere vor dem Hintergrund der offenen Studie der Fragestellung 1?

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ich bin ganz sicher, dass es da Unterschiede gibt. Wir wissen auch, wenn wir PASI von unterschiedlichen Untersuchern bewerten lassen, dass wir dann durchaus Unterschiede bekommen. Je besser sie geschult sind, umso ähnlicher wird das; eine solche PASI-Erhebung ist ja ein semiquantitatives Verfahren, wobei ich dann selber einschätzen muss: Ist jetzt die Schuppung Grad 1 oder ist sie Grad 2, ist die Rötung Grad 2 oder ist sie Grad 3? Was ist, wenn die Rötung jetzt bei zweieinhalb liegt? Dann bekomme ich natürlich in Grenzen unterschiedliche Bewertungen. Insgesamt kann ich einen PASI 90 gut bewerten; aber beim PASI 100 geht es wirklich ja um die letzten Restsymptome, die auch für die Klinik und für den Patienten irrelevant sind. Ich würde den Patienten ja nicht weiter mit einem so teuren Medikament behandeln, wenn er noch ein bisschen Reströtung am Ellbogen hat.

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

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an Herrn Strömer konkret dazu. Sie haben die Einschätzung der Schuppung beim PASI durch den Behandler jetzt ein bisschen relativiert. Nun hat der pU hier in der Studie auch einen Symptomfragebogen eingesetzt, der die verschiedenen Aspekte der Krankheitslast erfasst hat, darunter aber gerade die Schuppung ganz konkret nicht. Heißt das, aus Ihrer klinischen Erfahrung wäre es zu bevorzugen gewesen, wenn man die Schuppung auch noch einmal patientenberichtet erhoben hätte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Nein. Die Instrumente, die man wählt, um in solchen Studien eine Vergleichbarkeit zu bekommen, sind ja etabliert. Die Diskussion hinsichtlich der Frage, ob ein Rest-PASI klinisch relevant ist oder eher eine PASI-Reduktion relevant ist, führen wir in unseren Reihen schon lange: Wie wenig PASI ist für den Patienten zumutbar? Da sind die Patienten auch individuell sehr unterschiedlich. Es geht übrigens nicht nur um eine Restschuppung, sondern genauso um eine Reströtung. Auch bei der Frage des Oberflächenbefalls geht es natürlich um Prozentzahlen, die ich selbstverständlich nicht mathematisch ausmesse. Allein bei der Infiltration erwarte ich tatsächlich, dass sie bei einer guten Therapie vollständig weg ist. Von daher ist es da relativ einfach. Aber bei allen drei anderen Kriterien für den PASI habe ich einen Graubereich, nicht nur für die Schuppung.

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

Herr Dr. Marx: Dazu noch einmal die Frage: Inwiefern sehen Sie denn einen Stellenwert des patientenberichteten Fragebogens bezüglich dieser Kriterien gegenüber dem PASI-Wert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Die Patienten werden umso anspruchsvoller, je besser die Medikamente werden; das ist gut so. Auch ein Rest-PASI von 2 bis 3 wird von den Patienten mittlerweile schon auch beklagt. Deshalb gehe ich durchaus davon aus, dass solche Restsymptome – je nachdem, in welcher Lokalisation sie sich manifestieren – durchaus den

einen oder anderen Patienten in seiner Lebensqualität, das heißt in der Frage DLQI 0 oder 1, beeinflussen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber wir könnten doch dann gemeinsam auch festhalten, Herr Strömer, dass diese patientenberichteten Effekte genauso von Subjektivität geprägt sind wie diejenigen, die von Ärzten erhoben werden, weil das Wesen des PASI insgesamt, weil es eben kein klassisch-mathematisches oder laborgetriggertes Verfahren ist, auf gewissen Betrachtungen und Einschätzungen beruht, sowohl beim Behandler – der eine sagt, das Schüppchen hinter dem Ohr hindert am PASI 100; der andere sagt, das ist okay – als auch bei den Patienten. Also kann genau das, was beim Arzt als mögliche Grauzone von Ihnen bezeichnet sein kann, bei patientenberichteten Endpunkten ebenso der Fall sein, wenn beispielsweise der Patient ein Sensibelchen ist und sagt, diese Rötung sei ganz gruselig, weil sein Ellbogen das schönste Körperteil sei, das er habe und gern vorzeige. Das kann genauso mit Unwägbarkeiten behaftet sein; denn diese Diskussion, die wir jetzt führen, hätten wir eigentlich bei allen vorhergehenden PASI-Diskussionen auch führen können, müssen, sollen, dürfen. In dieser Intensität haben wir sie noch nie geführt, und deshalb will ich das jetzt einfach für das Protokoll festgehalten haben.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ja, natürlich. Wir haben mindestens das Phänomen der Shifting Base-lines. Das beobachten wir auch bei unseren Patienten vielfältig. Die Patienten kommen mit schwerem Befall, sind schwer betroffen, und ihnen wird so hervorragend geholfen, wie wir das vor 15 Jahren niemals geschafft hätten; da hätten wir nur mit einem Achselzucken dagestanden. Dann kommen sie nach einem halben Jahr und sagen: „Herr Doktor, aber mit dem Ellenbogen bin ich ja gar nicht zufrieden. Da muss man doch noch etwas machen können.“ Bei einem solchen Patienten bekomme ich natürlich auch den DLQI. Das ist natürlich auch vom Beruf abhängig, je nachdem, was er macht, ob er in der Öffentlichkeit steht und wo eben diese Restbefunde lokalisiert sind. Das ist also von vielen Faktoren abhängig. Auch alleine von seiner situativen Gestimmtheit, wann er jetzt gerade den DLQI ausfüllt, hängt natürlich davon ab, wie er ausfällt. Das ist selbstverständlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wolff. – Herr Barbus.

Herr Barbus (AbbVie): Vielleicht lenke ich noch einmal kurz ab, weg von der PASI-Bewertung in der Praxis, im Alltag, hin zur PASI-Bewertung in einem Studiensetting. Die teilnehmenden Zentren wurden natürlich geschult, es gab ein PASI-Training, es gab eine sehr umfassende Erfassung der Symptome. Tatsächlich war es so: Mit PASI 100 als einem neuen Endpunkt war die Information auch ganz klar; die letzte Schuppe hinter dem Ohr war dann eben kein PASI 100 mehr. Das heißt, ich gehe davon aus, dass die Erfassung hier viel stringenter erfolgt, als Sie das vielleicht im Alltag beobachten. Insofern, insbesondere berücksichtigend, dass die Ansprechraten, was PASI 90 und PASI 75 angeht, ebenfalls sehr hoch waren, überdurchschnittlich hoch, ist das eine durchaus valide Aussage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war jetzt auch aus meiner Sicht klar. Wir haben in der Vergangenheit hier immer gesagt: Wir stellen doch primär auf den 90er oder den 75er ab, weil es beim 100er dann doch – nicht im spekulativen Sinne – ein bisschen komplexer wird. Ich hatte diese Frage nur gestellt – ich wiederhole mich an dieser Stelle –, weil wir jetzt hier die Subjektivität einer PASI-Erhebung in einer Filigranität in den Vordergrund stellen, die

bei früheren Anhörungen in dieser Form nicht erfolgte. Das wollte ich jetzt an dieser Stelle nur noch einmal herausarbeiten, also gar nicht die Erhebung infrage stellen und sonstige Dinge. Ich glaube, bei dem 90er und bei dem 75er ist man doch in einem halbwegs sicheren Setting, sodass man auch davon ausgehen kann, dass hier eben die entsprechenden Konditionen und die entsprechenden Rahmenbedingungen relativ klar sind, ohne dass ich jetzt parteiisch sein will – das sage ich ausdrücklich auch an die Fragesteller –; aber man muss da schon aufpassen, dass man dann auch eine gewisse Stringenz in den Anhörungen hat. – Frau Müller, bitte schön.

Frau Dr. Müller: Ich habe nochmals eine Rückfrage an Herrn Dr. Strömer – Sie sind heute immer dran – zu etwas, was Sie ganz zu Anfang kurz ausführten. Ich meine, das hatten Sie auch in früheren Anhörungen schon zu folgender Frage dargelegt: Wann entscheide ich mich für ein Biological, und wann gehe ich auf die anderen systemischen Optionen? Sie hatten ja auch Fumarsäure explizit genannt, Methotrexat usw. Ich habe von Ihnen jetzt hauptsächlich mitgenommen, dass es eine Frage des Preises ist, ein bisschen abhängig von der Schwere des Befalls natürlich: Man würde also bei jemandem, der einen sehr schweren Befall hat, eher früher zum Biologikum greifen, bei einem anderen eher nicht. Gibt es noch irgendwelche anderen Kriterien? Sie sprachen kurz über Nebenwirkungen, die zum Beispiel unter Fumarsäure bzw. Methotrexat stärker seien. Wie sieht es da mit der Wirksamkeit aus?

Herr Dr. Strömer (BVDD): Wir haben nun einmal in Deutschland ein Arzneimittelsystem, wie wir es eben haben, das es in anderen Ländern nicht gibt, und müssen damit als Behandler in der Endstrecke umgehen. Tatsächlich ist kaum anders zu erklären, warum noch immer nur 35 Prozent oder maximal 40 Prozent der Dermatologen diese seit 15 Jahren auf dem Markt befindlichen Therapien einsetzen, obschon immer wieder das IQWiG und der G-BA feststellen: Diese Medikamente sind nicht nur teuer, sondern sie sind eben auch überlegen, und sie sind mit einem sehr hohen Sicherheitsprofil ausgestattet.

Zudem bin ich als niedergelassener Arzt noch in dem Dilemma, dass ich das Methotrexat nur bei der schwersten Schuppenflechte einsetzen darf, genau wie das Cyclosporin; bei mittelschwerer Psoriasis bin ich aber off-label. Wenn ich eine entsprechende Frage an die Krankenkassen oder an die KVen stelle, bekomme ich von dort regelmäßig keine Antwort, wie ich damit umgehen soll, ob ich lieber Off-label ein Methotrexat bei der mittelschweren Psoriasis einsetzen soll oder ob ich direkt ein Biologikum nehme, was innerhalb des Labels wäre.

Neben den unterschiedlichen Preisen, die zu unterschiedlichen Konsequenzen für den behandelnden Arzt führen, sehe ich deshalb keine wesentlichen Vorteile der klassischen Systemtherapeutika, weil sie durchweg mit einem höheren Nebenwirkungsprofil belastet sind. Nichtsdestoweniger muss es aber, weil sonst das System überhaupt nicht bezahlbar ist, auch in der Verantwortung des behandelnden Arztes liegen, diejenigen Patienten, die mit einem solchen klassischen Therapeutikum gut zurechtkommen, die gut zu führen sind, mit Fumaderm oder mit MTX – davon habe ich bei mir in der Praxis eine ganze Reihe –, dann auf diesen Präparaten zu lassen. Da gibt es also keinen Grund, sie jetzt umzustellen. Ich muss nur herausfiltern: Welche meiner Patienten vertragen diese Therapie, und welche von ihnen vertragen sie nicht so gut, oder wo bekomme ich eben nicht ausreichend therapeutische Effekte?

Auch deshalb ist momentan immer noch für viele, viele Behandler der Weg, dass man zunächst versucht, den Patienten mit einem günstigeren Präparat optimal einzustellen. Allerdings geht man meines Erachtens zunehmend zu folgender Herangehensweise über: Wenn der Patient Nebenwirkungen entwickelt, dann warte ich nicht zu lange, sondern wähle eine Alternative, von der ich weiß, dass die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass es damit besser wird und dass das Präparat verträglicher ist.

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

Frau Bickel: Ich habe auch noch eine Frage an Sie, Herr Strömer. Es geht nochmals um Folgendes: Die Genese der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist ja eine etwas längere. Wir können uns daran erinnern, dass Sie auch kritisch anmerkten, dass wir damals eine Gruppe gebildet hatten, in der Biologika und Nichtbiologika zusammengefasst waren. Jetzt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie neu gebildet: Wir haben eine neue Patientengruppe gebildet, die eben erstmalig für eine biologische Therapie bzw. nicht für die konventionelle Therapie infrage kommt. Sind Sie denn jetzt mit dieser Patientengruppe einverstanden? Kommt das hinsichtlich dessen, was Sie damals kritisierten, Ihrer Intention eher näher?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ja, wir Dermatologen – da kann ich auch für die DGG sprechen – begrüßen das sehr. Das war aus unserer Sicht überfällig, weil einfach mittlerweile x-mal nachgewiesen ist, dass wir hier keine Substanzen haben, die wir in ihrer Wirksamkeit oder in ihrem Nebenwirkungsprofil wirklich miteinander vergleichen können. Anders als vor zehn, 15 Jahren gibt es mittlerweile genügend Präparate auf dem Markt der Biologika, mit denen man sich vergleichen kann, woraus man den Zusatznutzen herleiten kann. Deshalb freuen wir uns sehr, dass neben dem Fumaderm auch MTX und Cyclosporin als zweckmäßige Vergleichstherapie jetzt entfallen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage an den pU. Es läuft ja noch eine direkt vergleichende Studie, Risankizumab versus Secukinumab. Können Sie uns darüber Auskunft geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Genau, die Studie läuft aktuell noch. Sie ist für 52 Wochen ausgelegt, und die Ergebnisse werden Anfang nächsten Jahres erwartet.

Frau Bickel: Könnten Sie das noch einmal konkretisieren? Ist das dann First Line oder Second Line, oder was ist das für eine Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Die Studie umfasst sowohl Erstlinienpatienten als auch Zweitlinienpatienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Danke. – Dann sehe ich keine weiteren Fragen mehr. – Ich gebe Ihnen die Möglichkeit, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte der letzten Dreiviertelstunde nochmals zusammenzufassen. Wer macht das, Herr Wolff? – Bitte schön, Herr Dr. Wolff.

Herr Dr. Wolff (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Die heutige Diskussion hat meines Erachtens trotz der Kleinigkeiten gezeigt, dass Risankizumab einen sehr hohen Stellenwert in der Behandlung von Psoriasis-Patienten hat und auch zukünftig haben wird.

Wir haben in zwei hochwertigen, direkt vergleichenden Studien gegenüber bisherigen Standardtherapien gezeigt, dass Risankizumab überlegen ist. Allein die Tatsache, dass wir hier über PASI 90 oder PASI 100 sprechen und diskutieren, zeigt, wie stark sich die Entwicklung mit Risankizumab als neuem Präparat in den letzten Jahren verändert hat. Ich glaube, diese Diskussion hätten wir vor vier, fünf Jahren in dieser Form sicherlich noch nicht gehabt. Insofern ist es auch ein schönes Ergebnis für die Patienten, weil sie letztlich dadurch profitieren, dass sie von ihren Einschränkungen durch die Psoriasis befreit sind. Insofern würde ich es dabei belassen. – Ich bedanke mich für die Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Wir werden das, was jetzt heute noch an Dingen diskutiert worden ist, zu gewichten haben. Damit ist die Anhörung beendet. – Danke.

Schluss der Anhörung: 12:46 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: Plaque-Psoriasis

Stand: September 2018

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

Anwendungsgebiet:

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Phototherapie: NB-UV-B-Bestrahlungen, Photosoletherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

*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*

*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*

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
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.

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

Anwendungsgebiet:

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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.
Methotrexat L01BA01 metex® Pen	metex PEN ist angezeigt für die Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> - [...] - mäßiger bis schwerer Psoriasis vulgaris bei erwachsenen Patienten, die für systemische Therapieformen in Frage kommen, sowie schwerer Psoriasis arthropathica bei Erwachsenen, - [...]

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

Anwendungsgebiet:

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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: [...] - Erythemato-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 nach § 35a SGB V

Vorgang: Plaque-Psoriasis

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Juli 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	6
3.2 Cochrane Reviews	17
3.3 Systematische Reviews.....	17
3.4 Leitlinien.....	36
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	Fehler! Textmarke nicht definiert
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	67
Referenzen	68
Anhang	72

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 Therapie 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

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	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

	Therapie infrage kommt ^b		
B	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 Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>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.</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 chronischen 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-Methoxy-psoralen, 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 (Ultraviolett-strahlung-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

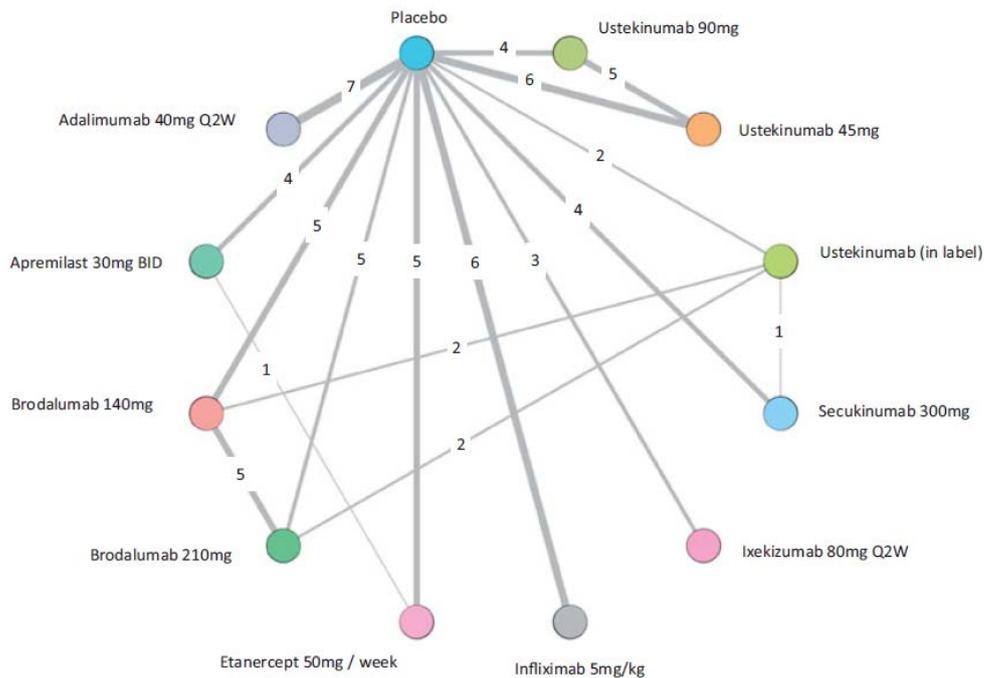
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 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.

Methodik

Population:

- 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

Ergebnisse

Anzahl 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 ($P \leq 0.002$); 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 (\geq 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 \geq 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 Andre´ 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.

Methodik

Population:

- 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

Ergebnisse

Anzahl 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.

Methodik

Population:

- 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

Ergebnisse

Anzahl 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 << 0.001; RR = 12.87, 95% CI 9.01–18.40, P << 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

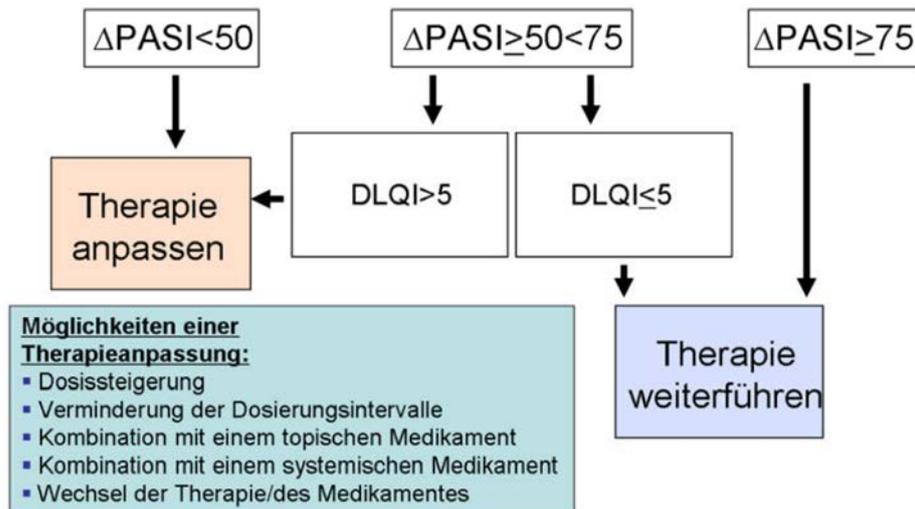
/

Empfehlungen

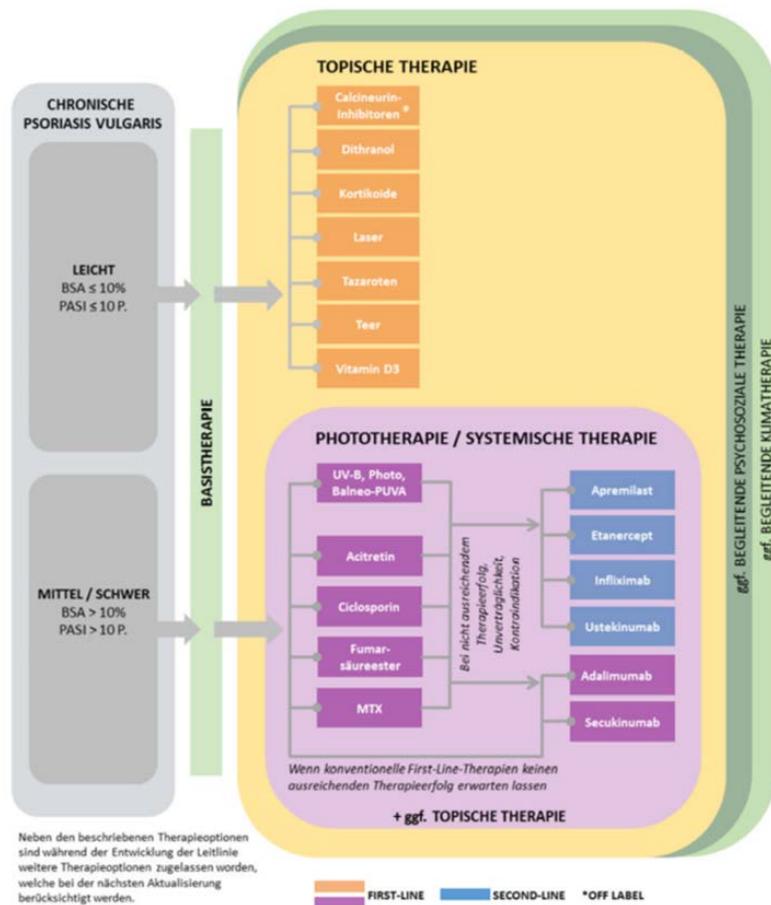
Ein klares Stufenverfahren der Therapieoptionen oder ein strikter klinischer Algorithmus können für die Behandlung der Psoriasis vulgaris derzeit nicht erstellt werden. Die Kriterien

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

4.3.9 Secukinumab

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

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
Ciclosporin	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

European Dermatology Forum (EDF), 2015 [6].

European S3-Guidelines on the systematic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015
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.	↑↑	Strong consensus	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	Strong consensus	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 ocompared 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/013-001l_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.