

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tildrakizumab (Ilumetri®)

Almirall Hermal GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.11.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches und daraus abgeleiteter Zusatznutzen (Teilanwendungsgebiet A)	14
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse des direkten Vergleiches und daraus abgeleiteter Zusatznutzen (Teilanwendungsgebiet B)	15
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BVDD	Berufsverband der Deutschen Dermatologen
CYP450	Cytochrome P450
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DLQI	Dermatology Life Quality Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NB-UV-B	Narrowband UV-B
NRI	Non-Responder Imputation
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physician´s Global Assessment
PUVA	Psoralen und Ultraviolett-A
RR	Relatives Risiko
TB	Tuberkulose
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
UV	Ultraviolett

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Almirall Hermal GmbH
Anschrift:	Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Silvia Sickold
Position:	Director Market Access & Health Policy
Adresse:	Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek
Telefon:	Telefon: +49 (40) 72704- 250
Fax:	Fax: +49 (40) 72704- 226
E-Mail:	silvia.sickold@almirall.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Almirall, S.A.
Anschrift:	Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spanien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tildrakizumab
Handelsname:	Ilumetri®
ATC-Code:	L04AC17

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Tildrakizumab (Ilumetri®) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Behandlung in Frage kommen.

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche System-Erkrankung, die durch eine fehlgeleitete Antwort des angeborenen Immunsystems ausgelöst wird. An der Immunpathogenese sind verschiedene Zelltypen wie dendritische Zellen und Keratinozyten beteiligt. Für die pro-inflammatorischen Zytokine IL-17, IL-23 und TNF- α wurde dabei eine pivotale Rolle beschrieben.

Bei Tildrakizumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper vom Isotyp IgG1/ κ der an die p19-Untereinheit des Zytokins IL-23 bindet und dessen biologische Aktivität *in-vivo* neutralisiert. Tildrakizumab ist nach Guselkumab der zweite in der Plaque-Psoriasis zugelassene monoklonale Antikörper, der die p19-Untereinheit des Zytokins IL-23 als Ziel hat.

Tildrakizumab unterscheidet sich dabei von dem IL-12/23-Antagonisten Ustekinumab: Dieser bindet zwar auch an das Zytokin IL-23, allerdings erfolgt die Bindung hier über die p40-Untereinheit, welche ebenfalls Bestandteil des Zytokins IL-12 ist. Diesem wird eine entzündungshemmende Wirkung zugeschrieben. Des Weiteren unterscheidet sich Tildrakizumab von anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Biologika, die andere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zytokine wie IL-17 binden. Diese inhibieren die Immun-Pathogenese der Plaque-Psoriasis zu einem späteren Zeitpunkt in der Entzündungskaskade.

Durch den zielgerichteten immunmodulatorischen Wirkmechanismus (*targeted therapy*) grenzt sich Tildrakizumab auch von den konventionellen systemischen und topischen Therapien in der Plaque-Psoriasis ab.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Ilumetri ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	17.09.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p><u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p><u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Erwachsene 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</p>	<p><u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab oder Fumarsäureester¹ Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.²</p> <p><u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab oder Etanercept³ Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

¹ Der G-BA definiert zusätzlich zu den hier aufgelisteten systemischen Therapien auch die Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet A. Diese Ansicht teilt Almirall Hermal aus den in Modul 3A dargelegten Gründen nicht.

² Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Ciclosporin und Methotrexat für den G-BA ausweislich der Liste der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel nur für Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen sind. Darüber hinaus ist Ciclosporin für die Langzeittherapie kontraindiziert.

³ Aus Sicht von Almirall erfüllt Etanercept die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Grund wird Etanercept im vorliegenden Dossier – abweichend von der Festlegung des G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-148) – als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt und die Kosten für Etanercept werden dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 21.09.2017 (Beratungsanforderung 2017-B-148) wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA festgelegt:

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

a) die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- *Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UV-B) oder Secukinumab*

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

b) die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat, PUVA (Psoralen, Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- *Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab*

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.“

Zum Zulassungsstatus der Arzneimittel führt der G-BA aus:

„Dabei ist zu berücksichtigen, dass Methotrexat und Ciclosporin nur zur Behandlung von Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, zugelassen sind, und somit nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten zugelassen sind. Bei der Auswahl der Therapie im Vergleichsarm sind die Komorbiditäten und der Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten sowie ggf. auftretende Nebenwirkungen der Arzneimittel zu berücksichtigen.“

Somit sind – trotz einer „oder“-Verknüpfung der Therapiealternativen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Ciclosporin und Methotrexat nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten geeignet. Dies trifft des Weiteren ebenfalls auf den Wirkstoff Methoxsalen als Bestandteil der oralen PUVA zu, der nur für Patienten mit schwerer Psoriasis zugelassen ist. Nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit ist eine langfristig angelegte PUVA-Erhaltungstherapie nicht angezeigt. Zudem sind alle verfügbaren Packungen von Methoxsalen (Meladinine®) zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt worden. Somit ist in Deutschland derzeit kein Fertigarzneimittel mehr für die orale PUVA verfügbar.

Der Festlegung des G-BA folgt Almirall Hermal bedingt und weist auf folgende Aspekte hin, die Änderungen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Folge haben:

Teilanwendungsgebiet A: Ausschluss der Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie

Vor dem Hintergrund der chronischen Natur der Erkrankung steht bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis die Langzeittherapie und nicht die Initial- bzw. Induktionstherapie im Fokus. Die Phototherapie wird jedoch von den für Deutschland relevanten Leitlinien (deutsche und europäische S3-Leitlinie sowie der Appendix der deutschen S3-Leitlinie zur Phototherapie) für die Erhaltungstherapie als „nicht indiziert“ bewertet bzw. wegen der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis nicht für die Langzeittherapie empfohlen.

Aus diesem Grund stellt die Phototherapie keine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung in der Indikation Psoriasis dar, sofern keine Einschränkung auf die Induktionstherapie vorliegt und eine Langzeittherapie bewertet werden soll. Dies gilt für die Phototherapien ohne und mit Verwendung von Photosensibilisatoren (Photochemotherapie).

Zudem können die aufgelisteten Varianten der Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB-UVB) nicht zu den systemischen Therapien gezählt werden.

Aus Sicht von Almirall Hermal kann daher die Phototherapie nicht als eigenständige Therapiealternative als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, angesehen werden.

Teilanwendungsgebiet B: Berücksichtigung von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie

Nach Auffassung von Almirall Hermal ist der Wirkstoff Etanercept in die zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation B mit aufzunehmen. In der deutschen S3-Leitlinie steht Etanercept auf einer Stufe mit den Biologika Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab. Auch die europäische S3-Leitlinie nimmt keine Einschränkung der Empfehlung für Etanercept vor – Etanercept wird neben den anderen Biologika als gleichwertige Therapieoption genannt.

Zudem lässt sich weder aus der für Deutschland relevanten Evidenz noch aus der deutschen Versorgungssituation ein Ausschluss von Etanercept aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründen. Daher ist aus Sicht von Almirall Hermal Etanercept in die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation B aufzunehmen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Teilanwendungsgebiet A:

Da für das Teilanwendungsgebiet A keine direkt-vergleichende Evidenz vorliegt, wird zur Herleitung des Zusatznutzens ein indirekter Vergleich herangezogen. Für einen adjustierten indirekten Vergleich konnten keine Studien mit einem geeigneten Brückenkomparator identifiziert werden. Daher wird der medizinische Zusatznutzen von Tildrakizumab⁴ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester (Fumaderm[®]) mit Hilfe eines nicht-adjustierten indirekten Vergleiches bewertet.

Bei Fumarsäureester handelt es sich um die am häufigsten verordnete systemische Erstlinientherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Zudem liegt für das Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm[®] die bestverfügbare Evidenz für das Teilanwendungsgebiet A vor. Diese basiert auf drei Studien, die speziell für die frühe Nutzenbewertung in diesem Teilanwendungsgebiet konzipiert und bereits vom G-BA in den entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren zu Secukinumab (PRIME), Ixekizumab (RHBZ) und Guselkumab (POLARIS) zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen worden sind. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich werden die gepoolten Ergebnisse der Tildrakizumab-Arme aus den beiden Phase-III-Studien des pharmazeutischen Unternehmers (P010 und P011) gegen die gepoolten Ergebnisse der Fumaderm[®]-Arme aus den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS verglichen.

Bei den Studien P010 und P011 handelt es sich um randomisierte, multizentrische, doppelblinde Parallel-Design-Studien zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder

⁴ Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Die Auswertung der Ergebnisse für die 200mg-Dosierung liefert vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der hier dargestellten Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Phototherapie in Frage kommen. Die Gesamtpopulation der Studien wurde für die frühe Nutzenbewertung gemäß den Definitionen des G-BA für die beiden Teilanwendungsgebiete aufgeteilt. Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bislang aber mit einer solchen nicht behandelt wurden, zählen zum Teilanwendungsgebiet A und wurden für den indirekten Vergleich herangezogen.

Aus allen Studien liegen Ergebnisse für verschiedene Auswertungen des PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) sowie zu unerwünschten Ereignissen nach 24 bzw. 28 Wochen Behandlung vor.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches und daraus abgeleiteter Zusatznutzen (Teilanwendungsgebiet A)

Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Fumaderm®			
Indirekter Vergleich	Effektschätzer^a (Tildrakizumab vs. Fumaderm®) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit	Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG- Methodik
Morbidität (jeweils NRI)			
PASI 75	RR: 2,90 [2,27; 3,70] p < 0,0001	-	-
PASI 90	RR: 3,73 [2,61; 5,32] p < 0,0001	-	-
PASI 100	RR: 7,77 [3,46; 17,44] p < 0,0001	Anhaltspunkt	erheblich
Lebensqualität (NRI)			
DLQI 0/1	RR: 2,63 [1,95; 3,57] p < 0,0001	-	-
Sicherheit und Verträglichkeit (jeweils <i>as observed</i>)			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR: 0,66 [0,60; 0,72] p < 0,0001	-	-
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	RR: 0,04 [0,015; 0,09] p < 0,0001	Anhaltspunkt	beträchtlich
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR: 0,96 [0,41; 2,26] p = 0,93	-	-
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge	RR: 1,66 [0,07; 40,4] p=0,76	-	-
RR: Risk Ratio; NRI: <i>Non-responder Imputation</i> ; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; PGA: <i>Physician's Global Assessment</i>			
^a RR, KI und p-Wert wurden ohne Adjustierung berechnet.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilanwendungsgebiet B:

Da für das Teilanwendungsgebiet B mit der Studie P011 eine RCT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept vorliegt, wird der medizinische Zusatznutzen von Tildrakizumab⁵ anhand der Studie P011 für erwachsene 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, bewertet.

Bei der Studie P011 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Parallel-Design-Studie zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und / oder Phototherapie in Frage kommen.

Die Gesamtpopulation der Studie wurde für die frühe Nutzenbewertung gemäß den Definitionen des G-BA für die beiden Teilanwendungsgebiete aufgeteilt. Die Patienten, 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, wurden für Bewertung des Zusatznutzens in Teilanwendungsgebiet B herangezogen.

Die folgende Zusammenfassung in Tabelle 1-9 stellt die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte nach 28-wöchiger Behandlung für Patienten des Teilanwendungsgebietes B dar.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse des direkten Vergleiches und daraus abgeleiteter Zusatznutzen (Teilanwendungsgebiet B)

Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept			
P011-Studie	Effektschätzer^a (Tildrakizumab vs. Etanercept) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit	Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG- Methodik
Morbidität (jeweils NRI)			
PASI 75	RR: 1,89 [1,42; 2,53] p < 0,0001	Hinweis	erheblich
PASI 90	RR: 1,58 [1,30; 1,91] p < 0,0001	Hinweis	beträchtlich

⁵ Laut Fachinformation stellt die 100mg-Dosierung von Tildrakizumab die Standard-Dosierung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, dar. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen könnten jedoch 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Standard-Dosierung von 100 mg dargestellt. Die Auswertung der Ergebnisse für die 200mg-Dosierung liefert vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der im Folgenden dargestellten Endpunkte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleich Tildrakizumab 100 mg vs. Etanercept			
P011-Studie	Effektschätzer^a (Tildrakizumab vs. Etanercept) [95%-KI]; p-Wert	Aussagesicherheit	Ausmaß des Zusatznutzens nach IQWiG- Methodik
PASI 100	RR: 1,18 [1,08; 1,30] p = 0,0003	Hinweis	gering
PGA 0/1	RR: 1,52 [1,21; 1,92] p < 0,0001	Hinweis	beträchtlich
Lebensqualität (NRI)			
DLQI 0/1	RR: 1,51 [1,24; 1,85] p < 0,0001	Hinweis	beträchtlich
Sicherheit und Verträglichkeit (jeweils as observed)			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR: 0,63 [0,43; 0,93] p = 0,017	-	-
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RR: 0,93 [0,86; 0,998] 0,0497	Hinweis	gering
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,86 [0,76; 0,97] 0,009	Hinweis	gering
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	RR: 0,08 [0,004; 1,36] p = 0,08	-	-
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR: 0,94 [0,89; 0,99] p = 0,021	Hinweis	gering
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge ^b	-	-	-
<p>RR: Risk Ratio; NRI: <i>Non-responder Imputation</i>; PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; PGA: <i>Physician Global Assessment</i></p> <p>^aDie p-Werte wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CHM)-Modell berechnet. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Körpergewicht (≤ 90 kg; > 90 kg) und einer vorherigen Psoriasis-Therapie mit Biologika (ja; nein).</p> <p>RR und KI wurden ohne Adjustierung berechnet.</p> <p>^bIn der Studie P011 kam es bei den Patienten des Teilanwendungsgebietes B nicht zu unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. <u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Erwachsene 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.	<u>Teilanwendungsgebiet A:</u> ja <u>Teilanwendungsgebiet B:</u> ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Teilanwendungsgebiet A

Das Teilanwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, bisher aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden. Für dieses Teilanwendungsgebiet wird der Zusatznutzen von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fumarsäureester (Fumaderm[®]) mittels eines indirekten Vergleiches bewertet. Für den indirekten Vergleich wurden die Tildrakizumab-Studienarme der Studien P010 und P011 sowie die Fumaderm[®]-Arme aus den Studien PRIME, RHBZ und POLARIS herangezogen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse verschiedener Auswertungen des PASI, des DLQI sowie zu unerwünschten Ereignissen betrachtet.

Da es sich beim indirekten Vergleich um einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit einem hohen Verzerrungspotenzial handelt, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens nur für die Endpunkte, bei denen ein dramatischer Effekt gemäß IQWiG-Methodenpapier beobachtet wurde. Dieser lag für die Endpunkte PASI 100 und die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führte, vor. Die Ergebnisse der anderen Endpunkte stützen die beobachteten dramatischen Effekte.

Morbidität

Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm[®] hinsichtlich der Endpunkte PASI 75, PASI 90 und PASI 100.

Unter Tildrakizumab erreichen statistisch signifikant mehr Patienten als unter Fumaderm[®] einen PASI 75, einen PASI 90 und auch eine Remission entsprechend einem PASI 100. Für den PASI 100 ergibt die Betrachtung der Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für das relative Risiko einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Ergebnisse des Endpunktes PASI 100 zeigen einen **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Fumaderm[®] im Hinblick auf die Verringerung schwerwiegender krankheitsbedingter Symptome.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber Fumaderm[®] hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels krankheitsspezifischem Fragebogen DLQI.

Unter Tildrakizumab erreichen statistisch signifikant mehr Patienten einen DLQI 0/1 und damit eine durch ihre Erkrankung nicht beeinträchtigte Lebensqualität. Da es sich hier nicht um einen dramatischen Effekt handelt, wird auf eine Ableitung eines Zusatznutzens anhand des Endpunktes DLQI 0/1 verzichtet.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumaderm[®] hinsichtlich der Vermeidung unerwünschter Ereignisse.

Unter Tildrakizumab erleiden statistisch signifikant weniger Patienten ein unerwünschtes Ereignis, das zum Studienabbruch führt, als unter Fumaderm[®]. Hierfür ergibt die Betrachtung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für das relative Risiko einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Ergebnisse der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen zeigen einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Fumaderm® im Hinblick auf die Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen.

Subgruppenanalysen

Für den indirekten Vergleich konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für das Teilanwendungsgebiet A

In der Zusammenfassung zeigt Tildrakizumab im Vergleich mit dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm® eine Überlegenheit bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Hautsymptome, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem zeigt Tildrakizumab auch eine statistisch signifikante Vermeidung von unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten.

Die Ergebnisse in den Kategorien Morbidität und Sicherheit/Verträglichkeit zeigen insgesamt einen **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Fumaderm®.

Teilanwendungsgebiet B

Das Teilanwendungsgebiet B umfasst erwachsene 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. Für dieses Teilanwendungsgebiet wird der Zusatznutzen von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept mittels eines direkten Vergleiches basierend auf den Ergebnissen der P011-Studie bewertet. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Responder-Analysen zu den patientenrelevanten Endpunkten PASI 75, PASI 90, PASI 100, PGA 0/1 (alle Morbidität) und DLQI 0/1 (Lebensqualität) herangezogen. Zusätzlich werden auch die Gesamtraten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, betrachtet (Sicherheit/Verträglichkeit).

Morbidität

Die Ergebnisse der Studie P011 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept hinsichtlich der Endpunkte PASI 75, PASI 90, PASI 100 und PGA 0/1.

Unter Tildrakizumab erreichen statistisch signifikant mehr Patienten als unter Etanercept einen PASI 75, einen PASI 90 und auch eine Remission entsprechend einem PASI 100. Auch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Anteil an Patienten, die einen PGA 0/1 erreichen, ist unter Tildrakizumab höher als unter Etanercept. Ein PGA 0/1 entspricht dabei einem „fast erscheinungsfreien“ bzw. „erscheinungsfreien“ Hautbild und damit wie der PASI 100 ebenfalls einer fast kompletten Abheilung der schwerwiegenden Hautsymptome.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Morbidität zeigen konsistente und robuste Ergebnisse zugunsten von Tildrakizumab im Vergleich zu Etanercept. In der Gesamtschau ergibt sich für Tildrakizumab ein Hinweis für einen Zusatznutzen im Hinblick auf die Verringerung schwerwiegender krankheitsbedingter Symptome von geringem Ausmaß auf Basis des Endpunktes PASI 100. Für die Endpunkte PASI 90 und PGA 0/1 ergeben sich Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für den Endpunkt PASI 75 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studie P011 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels krankheitsspezifischem Fragebogen DLQI.

Unter Tildrakizumab erreichen statistisch signifikant mehr Patienten einen DLQI 0/1 und damit eine durch ihre Erkrankung nicht beeinträchtigte Lebensqualität. Für den DLQI 0/1 ergibt die Betrachtung der Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für das relative Risiko einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die robusten Ergebnisse des Endpunktes DLQI zeigen somit einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Etanercept im Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Ergebnisse der Studie P011 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etanercept hinsichtlich der Vermeidung unerwünschter Ereignisse.

Unter Tildrakizumab erleiden statistisch signifikant weniger Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als unter Etanercept. Auch treten seltener Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort unter Behandlung mit Tildrakizumab auf. Für diese und die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergibt die Betrachtung der Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle für das relative Risiko jeweils einen geringen Zusatznutzen.

Die Ergebnisse der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen zeigen insgesamt einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Etanercept im Hinblick auf die Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Subgruppenanalysen

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch demographische und krankheits-spezifische Charakteristika sowie durch die medizinische Vorgeschichte und aktuelle Diagnose der Patienten kann ausgeschlossen werden, da nur Interaktionen bezüglich einzelner Endpunkte vorlagen, die als Zufallsbefunde angesehen werden können. Somit besteht der Zusatznutzen von Tildrakizumab ohne Einschränkung durch eventuelle Effektmodifikatoren.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für das Teilanwendungsgebiet B

In der Zusammenfassung zeigt Tildrakizumab im Vergleich mit Etanercept eine Überlegenheit bezüglich der Abschwächung schwerwiegender Hautsymptome, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem zeigt Tildrakizumab auch eine statistisch signifikante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Die konsistenten und robusten Ergebnisse in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit zeigen insgesamt einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Tildrakizumab im Vergleich zu Etanercept.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Tildrakizumab sind Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Gemäß G-BA wird zwischen folgenden Teilanwendungsgebieten unterschieden:

- A) Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (bislang aber mit einer solchen noch nicht behandelt wurden).
- B) Patienten, 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.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronische Erkrankung, die derzeit nicht heilbar ist. Sie wurde von der Weltgesundheitsorganisation als schwerwiegende Erkrankung eingestuft, deren Therapie in den länderspezifischen Gesundheitsinstitutionen verbessert werden sollte.

Besonders die mittelschwere bis schwere Verlaufsform der Plaque-Psoriasis sowie die häufig zusätzlich bestehenden Komorbiditäten erfordern eine intensive und lebenslange Betreuung der betroffenen Patienten und ein patientenindividuell optimiertes Therapiekonzept. Die deutsche S3-Leitlinie gibt ausführliche Empfehlungen zu den Behandlungsoptionen bei den verschiedenen Schweregraden der Erkrankung. Weiterhin führt die Leitlinie aus, dass in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung, dem Schweregrad, dem Alter der Patienten, den jeweiligen Lebensumständen (z.B. bei der Familienplanung) und dem Vorhandensein von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Komorbiditäten eine patientenindividuelle Anpassung des Therapiekonzeptes und damit einhergehend eine große Anzahl an verschiedenen Therapieoptionen notwendig sind.

Das primäre Ziel jeder Therapieoption ist die möglichst vollständige und dauerhafte Freiheit von Hautsymptomen. Zusätzlich soll eine Absenkung der gesamten systemischen Entzündungsaktivität der Psoriasis erreicht werden. Eine mindestens 75 %-ige Reduktion des PASI im Vergleich zum Ausgangswert ist als evidenzbasiertes Therapieziel anerkannt. Diese deutliche Symptomverbesserung sollte in der Regel auch mit einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität (gemessen als Verbesserung des DLQI) einhergehen.

Trotz der zunehmenden Anzahl zur Verfügung stehender systemischer Therapieoptionen bestand für lange Zeit ein nicht akzeptables Maß der Unterversorgung der Patienten mit Psoriasis mit solchen Therapien. Aus diesem Grund wurden unterschiedliche Programme durch Dermatologen und die nationalen Fachgesellschaften etabliert, um eine Verbesserung der Versorgung von Psoriasis-Patienten zu ermöglichen. Eine aktuelle Veröffentlichung von Augustin et al. aus 2016 gibt einen Überblick über die Versorgung der Patienten mit Psoriasis in Deutschland. Es wird deutlich, dass im Zeitraum von 2005 bis 2014 eine Verbesserung des PASI und des DLQI erreicht werden konnte; dies geht mit einer erhöhten Rate an Patienten mit einer systemischen Behandlung einher.

Die bereits nachgewiesene Verbesserung in der Versorgung der Patienten mit Psoriasis sollte auch in den kommenden Jahren aufrechterhalten bzw. weiter verbessert werden, um eine effektive Behandlung der Patienten zu gewährleisten. Hierzu sind weitere systemische Behandlungsalternativen für ein patientenindividuell optimiertes Therapiekonzept, mit dem die Patienten auch über Jahrzehnte hinweg versorgt werden können, erforderlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	<u>Teilanwendungsgebiet A:</u> 19.800 – 137.300 ^b
	<u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolet A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.	<u>Teilanwendungsgebiet B:</u> 32.400 – 97.100
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist davon auszugehen, dass sich die Zielpopulation um einen Großteil an Patienten reduziert, da für diese eine Behandlung mit einem Biologikum als Erstlinientherapie noch nicht angezeigt ist.</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilanwendungsgebiet A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	19.800 – 137.300 ^b
	Teilanwendungsgebiet B	Erwachsene 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.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	32.400 – 97.100
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist davon auszugehen, dass sich die Zielpopulation um einen Großteil an Patienten reduziert, da für diese eine Behandlung mit einem Biologikum als Erstlinientherapie noch nicht angezeigt ist.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Teilanwendungsgebiet A	20.785,63 €	411.555.474 € – 2.853.866.999 €
	Teilanwendungsgebiet B		673.454.412 € – 2.018.284.673 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.085.009.886 € – 4.872.151.672 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilanwendungsgebiet A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	20.785,63 €	411.555.474 € – 2.853.866.999 €
	Teilanwendungsgebiet B	Erwachsene 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.		673.454.412 € – 2.018.284.673 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.085.009.886 € – 4.872.151.672 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung					
A	Teilanwendungsgebiet A	Fumarsäureester (Fumaderm [®]) Magensaftresistente Tabletten	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	1.097,28 € – 6.151,44 €	21.726.144 € – 844.592.712 €	
		Ciclosporin (z. B. Sandimmun [®] Optoral) Weichkapseln		2.901,36 € – 5.450,12 €	57.446.928 € – 748.301.476 €	
		Methotrexat oral (z. B. MTX Hexal [®]) Tabletten		127,15 € – 265,31 €	2.517.570 € – 36.427.063 €	
		Methotrexat subkutan (z. B. MTX Hexal [®]) Fertigspritzen		767,75 € – 2.071,34 €	15.201.450 € – 284.394.982 €	
		Secukinumab (Cosentyx [®]) Injektionslösung in einem Fertigpen		21.997,52 €	435.550.896 € – 3.020.259.496 €	
	Teilanwendungsgebiet B	Adalimumab (Humira [®]) Injektionslösung im Fertigpen		Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-	21.965,00 €	711.666.000 € – 2.132.801.500 €
		Adalimumab (Imraldi [®]) Injektionslösung im Fertigpen			13.915,62 €	450.866.088 € – 1.351.206.702 €
		Etanercept (Enbrel [®]) Injektionslösung in einer Fertigspritze			21.942,20 €	710.927.280 € – 2.130.587.620 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Etanercept (Benepali [®] , Erelzi [®]) Injektionslösung in einem Fertigpen	Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.	17.475,79 €	566.215.596 € – 1.696.899.209 €
		Infliximab (Remicade [®]) Pulver zur Herstellung eines		19.959,31 €	646.681.644 € – 1.938.049.001 €
		Ustekinumab (Stelara [®]) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>		20.785,63 €	673.454.412 € – 2.018.284.673 €
		Secukinumab (Cosentyx [®]) Injektionslösung in einem Fertigpen		21.997,52 €	712.719.648 € – 2.135.959.192 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Ilumetri ist zur Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Plaque-Psoriasis verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Ilumetri beträgt 100 mg mittels subkutaner Injektion und wird in den Wochen 0 und 4 sowie danach alle 12 Wochen verabreicht. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen (z. B. hohe Krankheitslast, Körpergewicht ≥ 90 kg) könnten 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen.

Bei Patienten, die nach 28 Behandlungswochen kein Ansprechen zeigen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit nur partiellem Ansprechen zu Beginn kann es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 28 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Ilumetri wurde in diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Es können daher keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ilumetri bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ilumetri wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionsstellen sollten variiert werden. Ilumetri sollte nicht in von Plaque-Psoriasis betroffene oder schmerzempfindliche, geprellte, rote, harte, dicke oder schuppige Hautbereiche injiziert werden. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Jede Fertigspritze ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Es wird die gesamte Menge an Tildrakizumab entsprechend der in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Packungsbeilage enthaltenen Gebrauchsanleitung injiziert. Nach einer sachgemäßen Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Ilumetri selbst injizieren, wenn ein Arzt dies für angebracht hält. Der Arzt sollte jedoch entsprechende medizinische Nachkontrollen der Patienten sicherstellen. Die Patienten sind anzuweisen, die gesamte Menge an Ilumetri gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage zu injizieren.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante aktive Infektionen, z. B. aktive Tuberkulose.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit von Biologika zu verbessern, müssen Bezeichnung und Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Ilumetri hat das Potenzial zur Erhöhung des Infektionsrisikos. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion, einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte oder einer kürzlich aufgetretenen schweren Infektion soll Ilumetri mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine klinisch relevante chronische oder akute Infektion hinweisen. Sollte es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommen, ist der Patient engmaschig zu beobachten und Ilumetri sollte bis zum Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

Untersuchung auf Tuberkulose vor der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Ilumetri sollten Patienten auf eine Infektion mit Tuberkulose untersucht werden. Patienten, die Ilumetri erhalten, müssen während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit einer früheren latenten oder aktiven TB, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Behandlungsbeginn eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von Ilumetri unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Impfungen

Vor dem Einleiten der Therapie mit Tildrakizumab sollte die Durchführung aller angebrachten Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfrichtlinien erwogen werden. Nach einer Verabreichung von Lebendimpfstoffen (viral oder bakteriell) wird empfohlen, mindestens 4 Wochen zu warten, bevor die Behandlung mit Tildrakizumab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eingeleitet wird. Während und für mindestens 17 Wochen nach der Behandlung mit Ilumetri sollten die Patienten keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Impfstoffe***

Es liegen keine Daten bezüglich der Impfantwort auf Lebend- oder Totimpfstoffe vor. Lebendimpfstoffe sollen nicht gleichzeitig mit Ilumetri verabreicht werden.

Wechselwirkungen mit Cytochrom P450

Es ist nicht zu erwarten, dass Begleitmedikamente die Pharmakokinetik von Ilumetri beeinflussen, da Ilumetri durch allgemeine Proteinabbauprozesse ohne Beteiligung von Cytochrom-P450-Enzymen (CYP450-Enzymen) aus dem Körper ausgeschieden und nicht über renale oder hepatische Wege eliminiert wird. Darüber hinaus wirkt sich Ilumetri auch nicht auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Begleitmedikamenten aus, die entweder direkt oder indirekt über CYP450-Enzyme verstoffwechselt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Immunsuppressiva oder mit Phototherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ilumetri in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder mit Phototherapie wurden nicht untersucht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 17 Wochen nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Tildrakizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Ilumetri während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tildrakizumab in die Muttermilch übergeht. Die verfügbaren toxikologischen Daten von Javaneraffen am postnatalen Tag 28 haben vernachlässigbare Ilumetri-Spiegel in der Milch gezeigt. Beim Menschen können in den ersten Tagen nach der Geburt Antikörper über die Milch auf das Neugeborene übertragen werden. Für diesen kurzen Zeitraum kann ein Risiko für die Neugeborenen/Kinder nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ilumetri verzichtet werden soll/die Behandlung mit Ilumetri zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkung von Ilumetri auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.