

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Spesolimab (SPEVIGO®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen
und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis
(GPP) als Monotherapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 20.01.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien des ERASPEN zur Diagnose der GPP	19
Tabelle 3-2: Unterschiede zwischen der GPP und der Psoriasis vulgaris in der Ätiologie, der Pathophysiologie, der Histologie und den klinischen Merkmalen.....	20
Tabelle 3-3: Klinisches Erscheinungsbild der GPP	22
Tabelle 3-4: Mortalitätsraten in Studien bei Patientinnen und Patienten mit GPP	24
Tabelle 3-5: Konventionelle Therapien, die zur Behandlung der GPP eingesetzt werden	27
Tabelle 3-6: Epidemiologische Studien zur GPP aus der systematischen Literaturrecherche	33
Tabelle 3-7: Studien zur GPP mit epidemiologischen Kennzahlen aus der orientierenden Recherche	35
Tabelle 3-8: Falldefinitionen zur Ermittlung der Behandlungsprävalenz von GPP in Deutschland.....	37
Tabelle 3-9: Falldefinitionen zur Ermittlung der Behandlungsinzidenz von GPP in Deutschland.....	38
Tabelle 3-10: Prävalenz der GPP in 2019	38
Tabelle 3-11: Standardisierte Prävalenz im Jahr 2019 nach Altersklassen und Geschlecht gemäß GKV-Datenanalyse.....	39
Tabelle 3-12: Inzidenz der GPP in 2019	40
Tabelle 3-13: GPP-Schübe bei prävalenten Versicherten im Jahr 2019 nach Falldefinitionen gemäß GKV-Datenanalyse	41
Tabelle 3-14: Änderung der GPP-Prävalenz in den nächsten fünf Jahren.....	43
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-17: Suchstrategie der Recherche zur Epidemiologie in MEDLINE	46
Tabelle 3-18: Selektionskriterien für die Suche nach epidemiologischen Kenngrößen	47
Tabelle 3-19: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen.....	48
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	73
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	74
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	75
Tabelle 3-28: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß RMP	85
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Klassifikation und Formen der Psoriasis	15
Abbildung 3-2: Die Schlüsselrolle des dysregulierten IL-36-Signalwegs in der Pathogenese der GPP	17
Abbildung 3-3: Charakteristisches Erscheinungsbild der GPP im Schub.....	22
Abbildung 3-4: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der GPP	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAD	American Academy of Dermatology
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AP1S3	Adaptor-Related Protein Complex 1 Subunit Sigma 3
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APU/HAP	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer/Herstellerabgabepreis
ARDS	Akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome)
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BMG	Bundesgesundheitsministerium
CARD14	Caspase-Rekrutierungsdomänen-Protein 14 (Caspase Recruitment Domain Family Member 14)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CTSG	Cathepsin G
CXC	Chemokin
CYP	Cytochrome P450
DAK	Deutsche Angestellten Krankenkasse
DE	Deutschland
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRESS	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
DRG	Diagnosis Related Groups
DVPMG	Digitale-Versorgung-und-Pflege-Modernisierungs-Gesetz
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ERASPEN	European Rare and Severe Psoriasis Expert Network
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOFM	Gain-of-Function-Mutationen

Abkürzung	Bedeutung
GOP	Gebührenordnungsposition
GPP	Generalisierte pustulöse Psoriasis
GPPASI	Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis
GPPGA	Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment
HLA-Cw6	Human Leukocyte Antigen-Cw6
IBM	International Business Machines Corporation
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-10-GM-2022	10. Revision, German Modification
IFIH1	Interferon Induced with Helicase C domain 1
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IL-36R	Interleukin-36-Rezeptor
IL-36RA	Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist
IL-36RN	Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist-Gen
IgG	Immunglobulin G
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQVIA	Datenbank mit Einträgen aus deutschen Patientenakten
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
IVDP	Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und den Pflegeberufen
JDA	Japanese Dermatological Association
JMDC	Japanese Medical Data Center
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KCD-6	Korean Standard Classification of Disease
k. A.	Keine Angabe
LCE	Late Cornified Envelope Protein
LOFM	Loss-of-Function-Mutationen (Loss-of-Function Mutations)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase

Abkürzung	Bedeutung
MDV	Medical Data Vision
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MPO	Myeloperoxidase
MwSt.	Mehrwertsteuer
MyD88	Myeloid Differentiation Primary Response 88
NE	Neutrophil Elastase
NFKBIZ	NF-κB Inhibitor Zeta
NF-κB	Nuclear Factor Kappa B
NPF	National Psoriasis Foundation
n. b.	Nicht berichtet
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PASS	Post-Authorization Safety Study
PR3	Proteinase 3
PUVA	Photochemotherapie mit Psoralen plus UV-A
PV	Psoriasis vulgaris
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure
RNF114	Ring Finger Protein 114
SE	Seltene Erkrankungen
SERPINA3	Serin-Protease-Inhibitor 3
SGB	Sozialgesetzbuch
STEAP	Six-Transmembrane Epithelial Antigens of Prostate
STROSA	Standardized Reporting Of Secondary data Analyses
Tbc	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAF3IP2	TRAF3 Interacting Protein 2
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)

Abkürzung	Bedeutung
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UV	Ultraviolettes Licht
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Erstzulassung des zu bewertenden Arzneimittels (zbAM) Spesolimab (SPEVIGO®) zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) als Monotherapie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022).

Vor der Zulassung von Spesolimab waren in Deutschland keine explizit für die Schubbehandlung der GPP entwickelten Therapien verfügbar. Der Einsatz von Therapien zur Behandlung von GPP-Schüben erfolgte überwiegend Off-label bzw. mit Substanzen, die für die pustulöse Psoriasis allgemein zugelassen sind (siehe Abschnitt 3.2.2). Eine Zulassung zur systemischen Therapie in der Indikation Psoriasis pustulosa besitzen die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020; mibe GmbH Arzneimittel, 2021; Merck Serono GmbH, 2022). In der klinischen Praxis werden unter bestimmten Voraussetzungen auch nicht zugelassene Therapien wie Biologika zur Behandlung von Schüben bei Patientinnen und Patienten mit GPP als sinnvoll erachtet (Reich et al., 2022). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat systemische Glukokortikoide als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt (siehe Abschnitt 3.1.2).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 28.10.2020 (Vorgangsnummer 2020-B-241) hat dieser die Einschätzung geäußert, dass sich aus den drei allgemeinen Leitlinien zur Psoriasisstherapie (National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Menter et al., 2019; Menter et al., 2020) keine spezifischen Empfehlungen für die Behandlung des Schubes der GPP ableiten ließen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020). Die vom G-BA hinzugezogene Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bestätigt in der Stellungnahme zum Beratungsantrag, dass weder spezifische Leitlinien noch randomisierte Studien oder große Beobachtungsstudien zur Behandlung der GPP vorliegen. Die AkdÄ kommt zu dem Schluss, dass der Fokus der Behandlung eines Schubes derzeit darin bestehe, die ausgeprägten Entzündungsreaktionen abzufangen. Vornehmlich würden dazu in der klinischen Praxis systemische Glukokortikoide eingesetzt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020). In der Gesamtschau der Zulassungssituation, der Evidenzlage und der klinischen Praxis hat der G-BA für erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub folgende Therapie als zVT erachtet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020):

- systemische Glukokortikoide.

Es ist festzuhalten, dass diese Empfehlung im Wesentlichen auf der Einschätzung der AkdÄ zur klinischen Behandlungspraxis der GPP beruht. Es konnten keine spezifischen Leitlinien oder anderweitige klinische Evidenz (aussagekräftige Studien) zum Einsatz von systemischen Glukokortikoiden bei GPP-Schüben identifiziert werden. Zusätzlich findet man in der wissenschaftlichen Literatur häufig Berichte, die nahelegen, dass eine längerfristige Behandlung mit Glukokortikoiden vermieden werden sollte. Die Nebenwirkungen der Behandlung werden sowohl von der Behandlungsdauer als auch von der gewählten Dosis

beeinflusst und umfassen unter anderem die Auslösung eines neuen GPP-Schubs (Robinson et al., 2012; Choon et al., 2014). Daher wird der Einsatz systemischer Glukokortikoide von medizinischen Experten kritisch diskutiert (Weisenseel et al., 2016).

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Spesolimab im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Phase-II-Studie EFFISAYIL[®] 1 herangezogen. Die Studie EFFISAYIL[®] 1 ist die erste zulassungsbegründende, randomisierte, kontrollierte klinische Studie im Anwendungsgebiet und stellt somit die bestverfügbare Evidenz dar.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in diesem Abschnitt wurden dem persönlichen Beratungsgespräch mit dem G-BA und der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) vom 24.11.2020 entnommen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2022. Fachinformation Spesolimab (SPEVIGO[®]). Stand der Information: Dezember 2022.

2. Choon, S. E., Lai, N. M., Mohammad, N. A., Nanu, N. M., Tey, K. E. & Chew, S. F. 2014. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*, 53(6), 676-84.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-241, Spesolimab ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) mit einem akuten Schub. Datum: 28. Oktober.
4. Menter, A., Strober, B. E., Kaplan, D. H., Kivelevitch, D., Prater, E. F., Stoff, B., 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.
5. Menter, A., Gelfand, J. M., Connor, C., Armstrong, A. W., Cordoro, K. M., Davis, D. M. R., et al. 2020. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*, 82(6), 1445-86.
6. Merck Serono GmbH. 2022. Fachinformation Decortin® Tabletten. Stand der Information: Februar 2022.
7. mibe GmbH Arzneimittel. 2021. Fachinformation Prednisolon JENAPHARM®. Stand der Information: Oktober 2021.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2017. Psoriasis: assessment and management [online]. 09.2017. London (GBR): NICE; 2012. *NICE Clinical Guideline; Band 153* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701> [Zugriff am: 04.06.2020]
9. Reich, K., Augustin, M., Gerdes, S., Ghoreschi, K., Kokolakis, G., Mößner, R., et al. 2022. Generalized pustular psoriasis: overview of the status quo and results of a panel discussion. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 20(6), 753-71.
10. Robinson, A., Van Voorhees, A. S., Hsu, S., Korman, N. J., Lebwohl, M. G., Bebo, B. F., Jr., et al. 2012. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*, 67(2), 279-88.
11. Weisenseel, P., Wilsmann-Theis, D., Kahl, C., Reich, K. & Mössner, R. 2016. Pustulöse Psoriasis. *Hautarzt*, 67, 445-53.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung und Klassifikation

Die GPP ist eine seltene, neutrophile, inflammatorische Hauterkrankung (neutrophile Dermatose), die potenziell lebensbedrohlich verlaufen kann (Navarini et al., 2017; Fujita et al., 2018; Bachelez, 2020). Charakteristisch sind Schübe mit großflächiger Pustelbildung der Haut, die mit systemischen Entzündungsreaktionen und schwerwiegenden, extrakutanen Komplikationen einhergehen können. Auf einen Schub der GPP folgen meist Phasen ohne oder mit geringerer Krankheitsaktivität; die Symptome können aber auch persistieren. Insbesondere während eines Schubes werden die Patientinnen und Patienten durch Symptome wie Schmerzen, Juckreiz und Fatigue sehr belastet und in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt (Burden et al., 2022b; Lebwahl et al., 2022; Reisner et al., 2022). Die Lebensqualität wird durch die GPP stark beeinträchtigt (Choon et al., 2014; Burden et al., 2022b; Lebwahl et al., 2022).

Das European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) definiert die GPP als Erkrankung mit primären, sterilen, makroskopisch sichtbaren Pusteln auf nicht-akraler Haut (außerhalb von Psoriasis-Plaques). Gemäß ERASPEN kann die Erkrankung mit oder ohne systemischer Entzündung sowie mit oder ohne Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) auftreten und entweder rezidivierend (mit wiederkehrenden Schüben, >1 Schub) oder persistierend (mit periodischen Schüben, Schubdauer >3 Monate) verlaufen (Navarini et al., 2017).

Die GPP wird historisch den psoriatischen Erkrankungen zugeordnet und stellt dort einen Subtyp der pustulösen Form (Psoriasis pustulosa) dar (siehe Abbildung 3-1) (Baker & Ryan, 1968; Menter et al., 2008; Raychaudhuri et al., 2014; Benjegerdes et al., 2016; Navarini et al., 2017). Unter den pustulösen Formen der Psoriasis werden generalisierte und lokalisierte Phänotypen unterschieden. Die GPP, die auch als akute pustulöse Psoriasis vom Typ Zumbusch bezeichnet wird, ist von anderen generalisierten Phänotypen der pustulösen Psoriasis abzugrenzen. Hierzu zählen die pustulöse Psoriasis der Schwangerschaft und die infantile/juvenile pustulöse Psoriasis. Die generalisierten pustulösen Formen der Psoriasis werden gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM-2022) unter der Kodierung L40.1 zusammengefasst (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

(BfArM), 2022). Eine spezifische Kodierung für die GPP gemäß ICD-10-GM-2022 als eine der Ausprägungen der generalisierten pustulösen Formen der Psoriasis existiert bislang nicht.

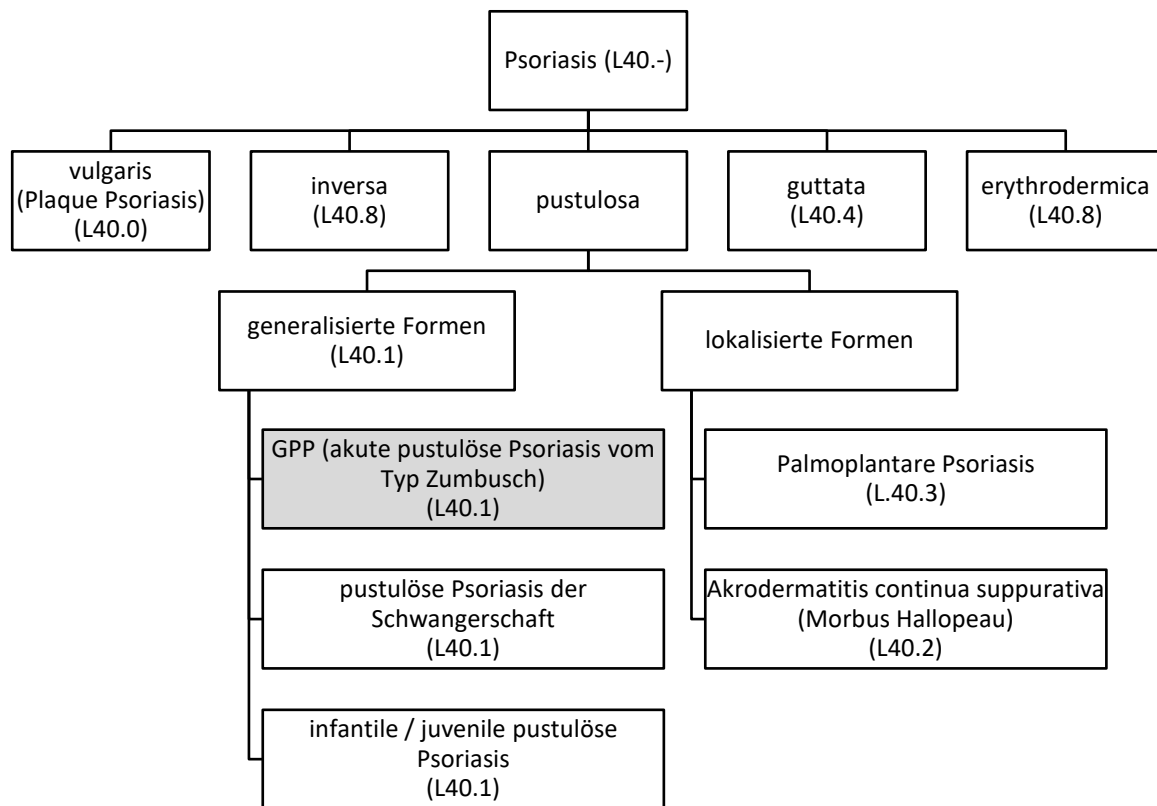


Abbildung 3-1: Klassifikation und Formen der Psoriasis

Quellen: (Baker & Ryan, 1968; Menter et al., 2008; Raychaudhuri et al., 2014; Benjegerdes et al., 2016; Navarini et al., 2017; Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2022)

Die Krankheitsbilder der GPP und der Psoriasis vulgaris können simultan auftreten. Bei einem Teil der Patientinnen und Patienten liegen daher gleichzeitig Symptome einer GPP und einer Psoriasis vulgaris vor. Jedoch handelt es sich bei der GPP und der Psoriasis vulgaris um eigenständige Erkrankungen, die aufgrund der genetischen, pathophysiologischen und klinischen Merkmale deutlich voneinander abzugrenzen sind (Johnston et al., 2017; Navarini et al., 2017; Furue et al., 2018).

GPP wurde als seltene Erkrankung mit einer Alpha-ID-SE (Orpha-Kennnummer für Diagnosebezeichnungen von seltenen Erkrankungen) versehen (Alpha-ID I119825, I119442, I81163 bzw. I6160). Mit Inkrafttreten des Digitale-Versorgung-und-Pflege-Modernisierungsgesetz (DVPMG) wurde die Grundlage geschaffen, um die eindeutige Kodierung seltener Erkrankungen im stationären Bereich verbindlich vorgeben zu können. Diese sogenannte Alpha-ID-SE ermöglicht eine vereinfachte einheitliche und standardisierte Kodierung seltener Erkrankungen nach der ICD-10-GM-2022 einerseits und der Orpha-Kennnummer andererseits. Dies soll die Dokumentation verbessern und zu einer angemessenen Darstellung seltener Erkrankungen im deutschen Gesundheitssystem führen.

Ätiologie und Pathogenese

Dysregulation des IL-36-Signalwegs

Bei Patientinnen und Patienten mit GPP gerät der Interleukin (IL)-36-Signalweg in der Epidermis aus dem Gleichgewicht, was zu einer überschießenden Immunantwort des angeborenen Immunsystems führt. Dies kann entweder durch eine verstärkte Aktivierung des IL-36-Rezeptors (IL-36R), der sich auf den Keratinozyten befindet, aufgrund einer IL-36-Überexpression oder durch eine verringerte Hemmung des IL-36R aufgrund eines Wirkverlusts des endogenen Antagonisten IL-36RA bedingt sein (Marrakchi et al., 2011; Onoufriadis et al., 2011; Sugiura et al., 2013; D'Erme et al., 2015; Gabay & Towne, 2015; Ganesan et al., 2017; Johnston et al., 2017; Bassoy et al., 2018). IL-36 liegt in drei Isoformen (IL-36 α , IL-36 β und IL-36 γ) vor, die an den IL-36R binden und die Signalkaskade in Gang setzen können (Dinarelli, 2019). Eine verstärkte Aktivierung des IL-36R, die durch Loss-of-Function-Mutationen (LOFM) in den IL-36RN- oder den Myeloperoxidase (MPO)-Genen begünstigt wird, führt zur Expression des Transkriptionsfaktors Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) und von Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK), die wiederum zur Entstehung der proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 und IL-23 führen (Gabay & Towne, 2015; Ganesan et al., 2017; Bassoy et al., 2018). Zusätzlich können Mutationen in den Caspase-Rekrutierungsdomänen-Protein 14 (CARD14)- oder den Adaptor-Related Protein Complex 1 Subunit Sigma 3 (AP1S3)-Genen eine Hyperaktivierung des NF- κ B-Signalwegs fördern. Dies hat eine vermehrte Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen (neutrophile Granulozyten, T-Zellen, dendritische Zellen und Monozyten) zur Folge. Es kommt zur Infiltration neutrophiler Granulozyten in die Epidermis und zur Pustelbildung. Dies führt zu einem Circulus Vitiosus (positive, autoinflammatorische Feedback-Schleife): Von neutrophilen Granulozyten abgegebene Proteasen wie Elastase und Cathepsin G führen zur Spaltung der IL-36-Vorstufe in aktives IL-36 (Pfaff et al., 2017; Gooderham et al., 2019; Iznardo & Puig, 2021). IL-36 stimuliert seine eigene Freisetzung durch Keratinozyten sowie die Freisetzung von weiteren Zytokinen und Chemokinen wie IL-1, Chemokin L8 (CXCL8) und CXCL1, die auf neutrophile Granulozyten chemotaktisch wirken (Furie et al., 2018). Dadurch werden die Neutrophilen-Infiltration, die Pustelbildung und die Überaktivierung des IL-36-Signalwegs verstärkt (siehe Abbildung 3-2) (Gooderham et al., 2019; Iznardo & Puig, 2021).

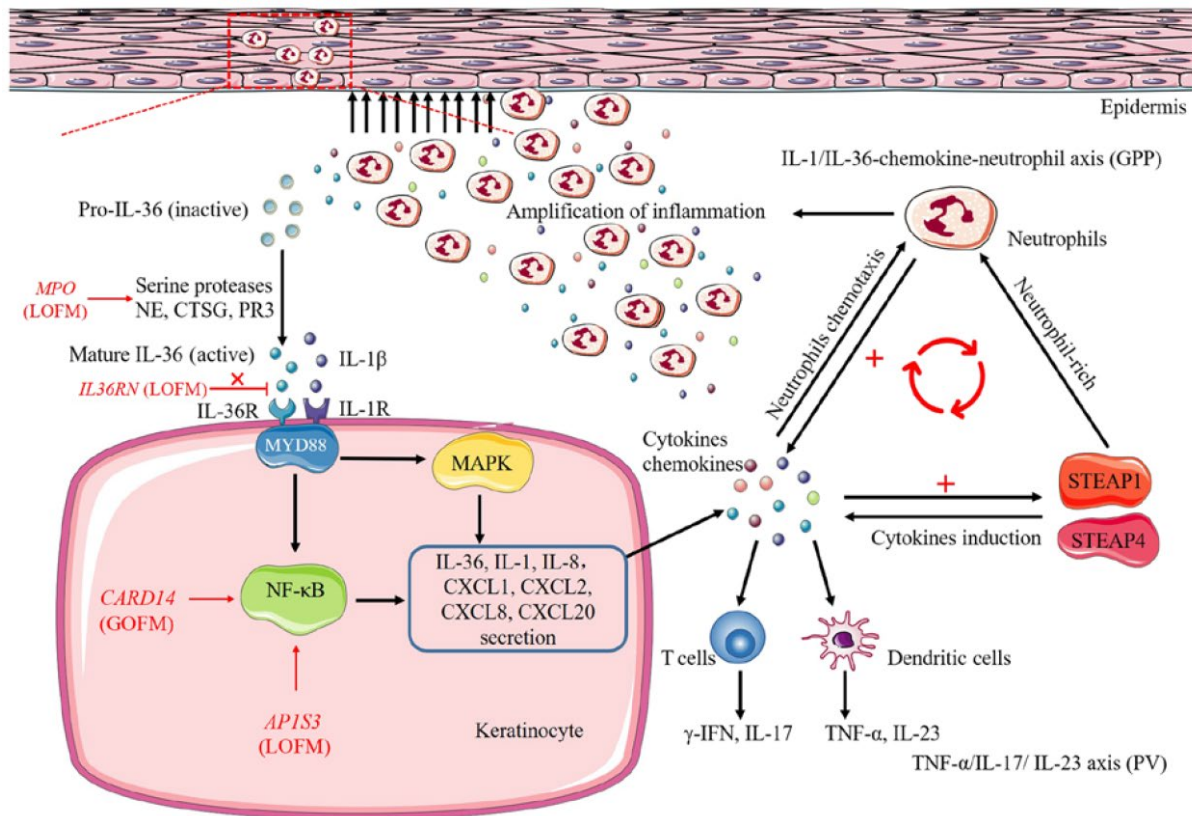


Abbildung 3-2: Die Schlüsselrolle des dysregulierten IL-36-Signalwegs in der Pathogenese der GPP

LOFM sowohl in den IL-36RN- als auch in den MPO-Genen können eine Hochregulierung des IL-36-Signalwegs bewirken. Dies kann zu einer IL-36-Überexpression und somit zu einer Aktivierung des IL-36R führen. Die nachgeschaltete Aktivierung der proinflammatorischen NF- κ B- und MAPK-Signalwege führt zur Sekretion von IL-36 sowie weiterer Zytokine aus epidermalen Keratinozyten. In Folge werden neutrophile Granulozyten, T-Zellen und dendritische Zellen aktiviert. Die Sekretion von Zytokinen fördert die pro-inflammatorische Immunantwort der neutrophilen Granulozyten, wodurch die Entzündungsreaktion durch die beiden Entzündungsproteine STEAP1 und STEAP4 verstärkt wird; dieser Zyklus verstärkt die Entzündung und die Infiltration neutrophiler Granulozyten in die Epidermis. Hinzu kommt, dass CARD14-Gain-of-function-Mutationen sowie AP1S3-LOFM eine Hyperaktivierung des NF- κ B-Signalwegs und Prozesse der Entzündungsreaktion begünstigen können.

⊥: Hemmung; rote oder schwarze Pfeile: Sekretion oder Aktivierung

AP1S3: Adaptor-Related Protein Complex 1 Subunit Sigma 3; CARD14: Caspase-Rekrutierungsdomänen-Protein 14 (Caspase Recruitment Domain Family Member 14); CTSG: Cathepsin G; CXC: Chemokin; GOFM: Gain-of-Function-Mutationen; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; IFN: Interferon; IL: Interleukin; IL-36R: Interleukin-36-Rezeptor; IL-36RN: Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist-Gen; LOFM: Loss-of-Function-Mutationen (Loss-of-Function Mutations); MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase; MPO: Myeloperoxidase; MyD88: Myeloid Differentiation Primary Response 88; NE: Neutrophil Elastase; NF- κ B: Nuclear Factor Kappa B; PR3: Proteinase 3; PV: Psoriasis vulgaris; STEAP: Six-Transmembrane Epithelial Antigens of Prostate; TNF: Tumornekrosefaktor

Quelle: (Zhou et al., 2021)

Der IL-36-Signalweg scheint außerdem mit dem IL-23/IL-17-Signalweg verknüpft zu sein, dem in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris eine Schlüsselrolle zukommt (Liang et al., 2017a; Pfaff et al., 2017; Furue et al., 2018; Schön & Erpenbeck, 2018). IL-36 wird durch die Zytokine IL-17, IL-22, Tumornekrosefaktor (TNF)- α , IL-6 und Interferon (IFN)- γ induziert, die bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis vulgaris vermehrt exprimiert werden (Pfaff et al.,

2017; Furue et al., 2018). IL-36 wiederum stimuliert die Sekretion von IL-1, IL-17, IL-22 und IL-23 und fördert so die Autoimmunprozesse, die zur Entstehung von Psoriasis-Plaques führen (Furue et al., 2018; Schön & Erpenbeck, 2018).

Genetische Prädisposition

Die GPP kann mit einer genetischen Prädisposition assoziiert sein (Johnston et al., 2017; Zhou et al., 2021). Einzelne Mutationen, insbesondere Mutationen im IL-36-Signalweg, begünstigen die Erkrankung. So wurde bereits 2011 ein Zusammenhang zwischen LOFM in IL-36RN – dem Gen, das den IL-36RA kodiert – und dem Auftreten der GPP festgestellt (Marrakchi et al., 2011; Onoufriadis et al., 2011). In den darauffolgenden Jahren wurde IL-36RN als relevanter Locus bestätigt und es wurden weitere Gene identifiziert, die den IL-36-Signalweg direkt oder indirekt regulieren und mit der GPP assoziiert sind (Zhou et al., 2021). So können Veränderungen im MPO-Gen die Aktivität von neutrophilen Granulozyten sowie die Aktivierung von IL-36 direkt beeinflussen (Haskamp et al., 2020; Vergnano et al., 2021). Heterozygote Mutationen im Serin-Protease-Inhibitor 3 (SERPINA3)-Gen führen zu einem Funktionsverlust des IL-36RA (Frey et al., 2020). Mutationen im AP1S3-Gen können die Hochregulation der IL-1-Aktivität und der IL-36-Expression indirekt über Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) begünstigen (Setta-Kaffetzi et al., 2014; Mahil et al., 2016). Als weiteres Gen, das sowohl im Zusammenhang mit der GPP als auch der Psoriasis vulgaris eine Rolle spielt, wurde CARD14 identifiziert, das einen Regulator von NF-κB in der dermalen Epidermis kodiert (Jordan et al., 2012; Sugiura et al., 2014; Berki et al., 2015; Li et al., 2019; Twelves et al., 2019). Insgesamt weisen bis zu ca. 80% der Patientinnen und Patienten mit GPP eine Mutation in mindestens einem der Gene auf, für die eine Assoziation mit der Erkrankung nachgewiesen werden konnte (Johnston et al., 2017; Baum et al., 2022). Dabei sind Mutationen im IL-36RN weitaus häufiger als solche, die AP1S3 oder CARD14 betreffen (Sugiura et al., 2013; Li et al., 2018; Mössner et al., 2018; Twelves et al., 2019). Störungen des IL-36-Signalwegs mit der nachgeschalteten Überaktivierung des NF-κB- und MAPK-Signalwegs sind bei der Entstehung der GPP somit von großer Bedeutung. IL-36 Inhibitoren wie Spesolimab greifen daher zielgerichtet im entzündungsvermittelnden Signalweg ein und bremsen effizient den nachgeschalteten Verstärkerschritt.

Triggerfaktoren für GPP-Schübe

Arzneimittel, Umwelteinflüsse oder Infektionen zählen zu den Triggerfaktoren, die einen GPP-Schub begünstigen können (Kharawala et al., 2020; Strober et al., 2020; Strober et al., 2021). In Bezug auf Arzneimittel scheint insbesondere die Gabe von Kortikosteroiden – beispielsweise zur Behandlung von leichter Psoriasis vulgaris oder Psoriasis-Arthritis – problematisch (Choon et al., 2014). Auch eine Schwangerschaft oder emotionaler Stress können für einen GPP-Schub ursächlich sein (Baker & Ryan, 1968; Choon et al., 2014; Benjegerdes et al., 2016; Reisner et al., 2022).

Histopathologische Merkmale

Kennzeichnend für die GPP sind tiefsitzende Pusteln im Bereich der oberen Dermis („spongiforme Kogoj-Pusteln“), dem Stratum spinosum („Munro-Mikroabszesse“) sowie innerhalb oder angrenzend an die Hornschicht der Epidermis. Die Pustelbildung geht mit einer ausgeprägten Infiltration neutrophiler Granulozyten und mononukleärer Zellen in die

Epidermis einher (Benjegerdes et al., 2016; Navarini et al., 2017). In der Haut und den peripheren Blutgefäßen von Patientinnen und Patienten mit GPP wird IL-36 signifikant überexprimiert (D'Erme et al., 2015; Johnston et al., 2017). Anhand von immunhistochemischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass IL-36 in den Keratinozyten gebildet wird, die die neutrophilen Pusteln umgeben (Johnston et al., 2017). Zudem wurden in den Pusteln von Patientinnen und Patienten mit GPP hohe Konzentrationen neutrophiler Chemokine sowie neutrophiler und monozytärer Ribonukleinsäure (RNA) gemessen (Johnston et al., 2017). Es wird vermutet, dass die neutrophilen Chemokine die Einwanderung weiterer neutrophiler Granulozyten in die Haut hervorrufen und den Feedback-Loop somit verstärken (Johnston et al., 2017).

Diagnose und klinische Beschreibung

Die Diagnose der GPP stellt in vielen Fällen eine Herausforderung dar. So berichteten in einer Umfrage unter 66 Patientinnen und Patienten mit GPP mehr als die Hälfte (59%) von einer initialen Fehldiagnose; 38% gaben an, dass eine Diagnose erst über ein Jahr nach Auftreten der ersten Symptome gestellt wurde (Reisner et al., 2022).

Spezifische Diagnosekriterien für die GPP wurden auf europäischer Ebene vom ERASPEN (siehe Tabelle 3-1) entwickelt (Navarini et al., 2017). Für Deutschland existieren keine klar definierten Kriterien zur Diagnose der GPP, weshalb auf die ERASPEN-Definition zurückgegriffen wird. International werden neben den ERASPEN-Kriterien auch andere Diagnosekriterien wie die der Japanese Dermatological Association (JDA) herangezogen (Fujita et al., 2018).

Tabelle 3-1: Kriterien des ERASPEN zur Diagnose der GPP

ERASPEN	
Primäre, sterile, makroskopisch sichtbare Pusteln auf nicht-akraler Haut (ausgenommen sind Fälle, in denen die Pustelbildung auf Psoriasis-Plaques beschränkt ist)	
<i>Subklassifikation</i>	- mit oder ohne systemische Entzündung
<i>Subklassifikation</i>	- mit oder ohne Psoriasis vulgaris
<i>Subklassifikation</i>	- entweder rezidivierend (>1 Episode) oder persistierend (>3 Monate)
ERASPEN: European Rare and Severe Psoriasis Expert Network; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis Quelle: (Navarini et al., 2017)	

Zentrales Merkmal der ERASPEN-Definition ist das Auftreten steriler Pusteln (Navarini et al., 2017). Von einer Quantifizierung wurde bei der Entwicklung der ERASPEN-Definition abgesehen, da die Ausprägung zwischen klar voneinander abgrenzbaren Pusteln und großflächigen, konfluenten Formen variieren kann. Die Autoren der ERASPEN-Empfehlungen wiesen jedoch zum Zeitpunkt der Erstellung ihrer Empfehlungen darauf hin, dass ein großer ungedeckter Bedarf an einem Score besteht, mit dem der Schweregrad der GPP ermittelt werden kann (Navarini et al., 2017). In den letzten Jahren kam es zur Entwicklung solcher Scores, wie z. B. dem Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA)-Score und dem Psoriasis Area and Severity Index (PASI) for Generalized Pustular Psoriasis (GPPASI)-

Score, die als Messinstrument in klinischen Studien zur GPP verwendet werden (Bachelez et al., 2019; Bachelez et al., 2021a; Burden et al., 2022a; ClinicalTrials.gov, 2022).

Hautbiopsien können zur Sicherung der GPP-Diagnose dienen (Ly et al., 2019; Takeichi & Akiyama, 2020). In den histologischen Präparaten lassen sich die für die GPP charakteristischen Merkmale (z. B. ausgeprägtes neutrophiles Infiltrat in der oberen Dermis, spongiforme Kogoj-Pusteln, Hyperkeratose mit neutrophilen Mikroabszessen in der Epidermis) nachweisen. Eine definitive Diagnose ist meist nur in der Zusammenschau der Patientenanamnese und dem klinischen Befund möglich.

Gemäß der ERASPEN-Definition ist die Erkrankung durch einen rezidivierenden oder persistierenden Charakter gekennzeichnet, wobei die Pustelbildung mit einer systemischen Entzündung einhergehen kann und/oder gleichzeitig mit Symptomen einer Psoriasis vulgaris auftreten kann (Navarini et al., 2017).

Abgrenzung zur Psoriasis vulgaris

Die Diagnose wird dadurch erschwert, dass die GPP lange Zeit als eine schwere Form der Psoriasis vulgaris betrachtet wurde. Zunehmend setzt sich jedoch das Verständnis durch, dass es sich bei der GPP und der Psoriasis vulgaris um zwei eigenständige Krankheitsbilder handelt, deren Behandlung jeweils speziell ausgerichtete Vorgehensweisen erfordert (Marrakchi et al., 2011; Sugiura, 2014; Boehner et al., 2018; Gooderham et al., 2019). Obgleich Gemeinsamkeiten zwischen der GPP und der Psoriasis vulgaris bestehen und die Krankheitsbilder simultan auftreten können, existieren zahlreiche Unterschiede in der Ätiologie, der Pathophysiologie, der Histologie und den klinischen Merkmalen (siehe Tabelle 3-2). Im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit Psoriasis vulgaris ist die Symptomlast bei Patientinnen und Patienten mit GPP höher (Lebwohl et al., 2022). Zudem treten bei Patientinnen und Patienten mit GPP im Vergleich zur Psoriasis vulgaris häufiger Komorbiditäten auf, was mit einer höheren Medikamentenlast und einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht (Sampogna et al., 2006).

Tabelle 3-2: Unterschiede zwischen der GPP und der Psoriasis vulgaris in der Ätiologie, der Pathophysiologie, der Histologie und den klinischen Merkmalen

GPP	Psoriasis vulgaris
Ätiologie/genetische Prädisposition	
einzelne Gene, insbesondere Mutationen in IL-36RN, CARD14, AP1S3, MPO, SERPINA3	multigenetisch bedingt unter Beteiligung von HLA-Cw6 sowie von Genen, die Signalwege der Th17-Zell-Aktivierung (IL-23A, IL-23R, TRAF3IP2, NFKBIZ), der antiviralen Immunität/Typ-I-IFN (RNF114, IFIH1) und der Hautbarrierefunktion (LCE3B/3D) regulieren
Pathophysiologie	
durch das angeborene Immunsystem gesteuert	durch das adaptive Immunsystem gesteuert
Schlüsselrolle des IL-36-Signalwegs	Schlüsselrolle des IL-23/IL-17-Signalwegs

GPP	Psoriasis vulgaris
Überexpression von IL-1 β , IL-36 α , IL-36 γ , IL-8 und von Genen, die neutrophile Granulozyten regulieren, in Hautläsionen	Überexpression von IL-17A, IL-22, IL-23p19 und von Genen, die den Typ-1-IFN-Signalweg regulieren, in Hautläsionen
Hautläsionen durch neutrophile Granulozyten charakterisiert	Selten neutrophile Granulozyten in Hautläsionen
Starke Veränderungen des Genexpressionsprofil außerhalb von Hautläsionen im Vergleich zu gesunden Kontrollen	Kaum Veränderungen des Genexpressionsprofil außerhalb von Hautläsionen im Vergleich zu gesunden Kontrollen
Histologie und dermatologische Merkmale	
Subkorneale spongiforme Kogoj-Pusteln	Verdickte Epidermis
Infiltration neutrophiler Granulozyten	Hyperproliferation/abnormale Differenzierung von Keratinozyten, Verhornungsstörungen (Parakeratose)
Großflächige, primäre, sterile Pusteln	Erythematöse Plaques bedeckt mit dicken, silbrig-weißen Schuppen
Pusteln können konfluente Eiterseen bilden	Plaques sind klar umgrenzt
Wichtige klinische Merkmale	
Rezidivierende Erkrankung mit wiederkehrenden Schüben oder persistierende Erkrankung mit intermittierenden Schüben	Chronische, wiederkehrende Erkrankung
Risiko schwerwiegender/potenziell lebensbedrohlicher Komplikationen (Sepsis, ARDS, Herzinsuffizienz) während eines Schubes	Geringes Risiko für akute Komplikationen und/oder Tod
<p>ARDS: Akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome); AP1S3: Adaptor-Related Protein Complex 1 Subunit Sigma 3; CARD14: Caspase-Rekrutierungsdomänen-Protein 14 (Caspase Recruitment Domain Family Member 14); GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; HLA-Cw6: Human Leukocyte Antigen-Cw6; IFIH1: Interferon Induced with Helicase C domain 1; IFN: Interferon; IL: Interleukin; IL-36RN: Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist; LCE: Late Cornified Envelope Protein; MPO: Myeloperoxidase; NFKBIZ: NF-κB Inhibitor Zeta; NF-κB: Nuclear Factor Kappa B; RNF114: Ring Finger Protein 114; SERPINA3: Serin-Protease-Inhibitor 3; TRAF3IP2: TRAF3 Interacting Protein 2</p> <p>Quellen: (Langley et al., 2005; de Cid et al., 2009; Abuabara et al., 2010; Marrakchi et al., 2011; Onoufriadis et al., 2011; Riveira-Munoz et al., 2011; Sugiura et al., 2013; Choon et al., 2014; Lowes et al., 2014; Raychaudhuri et al., 2014; Setta-Kaffetzi et al., 2014; Sugiura et al., 2014; Arakawa et al., 2015; Boehncke & Schön, 2015; Capon, 2017; Johnston et al., 2017; Liang et al., 2017b; Navarini et al., 2017; Fujita et al., 2018; Furue et al., 2018; Rendon & Schäkel, 2019; Twelves et al., 2019; Frey et al., 2020; Haskamp et al., 2020; Liu et al., 2020; Vergnano et al., 2021)</p>	

Symptomatik und Krankheitsverlauf

Das Krankheitsbild der GPP ist heterogen, wobei der Schweregrad der Symptome nicht nur zwischen den einzelnen Patientinnen und Patienten sondern auch von Schub zu Schub stark variieren kann (Bachelez, 2018). Ein Schub ist durch die schnell fortschreitende Bildung großflächiger Hautausschläge mit Pusteln auf schmerzempfindlicher, erythematöser Haut gekennzeichnet (siehe Abbildung 3-3) (Choon et al., 2014; Navarini et al., 2017; Bachelez, 2018; Fujita et al., 2018; Kharawala et al., 2020).



Abbildung 3-3: Charakteristisches Erscheinungsbild der GPP im Schub

Während eines GPP-Schubes leiden die betroffenen Patientinnen und Patienten an großflächigen Hautausschlägen mit sterilen, makroskopisch sichtbaren Pusteln auf schmerzempfindlicher, erythematöser Haut.

GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis

Quelle: Boehringer Ingelheim International GmbH (Bild links und Mitte), Prof. Ulrich Mrowietz UKSH Campus Kiel (Bild rechts)

Die Hautläsionen gehen mit Schmerz, Brennen, Juckreiz und Schuppung einher (Skalicky et al., 2020). Neben kutanen Symptomen können systemische Symptome wie Fieber, Leukozytose und ein allgemeines Krankheitsgefühl auftreten (Choon et al., 2014; Bachelez, 2020; Kharawala et al., 2020). Zudem sind potenziell lebensbedrohliche extrakutane Komplikationen wie akutes Lungenversagen oder Sepsis möglich (Choon et al., 2014; Gooderham et al., 2019; Bachelez, 2020; Kharawala et al., 2020). Häufig muss ein Schub stationär behandelt werden (Kharawala et al., 2020; Kotowsky et al., 2020). Tabelle 3-3 bietet einen Überblick des klinischen Erscheinungsbilds der GPP.

Tabelle 3-3: Klinisches Erscheinungsbild der GPP

Symptome der Haut	Potenzielle systemische Anzeichen und Symptome	Potenzielle andere GPP-assoziierte Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Pusteln • Rötungen • Schmerzen • Juckreiz • Schuppung • Trockenheit • Brennen 	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Schwellungen • Unwohlsein • Gelenkschmerzen • Abgeschlagenheit/Fatigue • Kopfschmerzen • Leukozytose 	<ul style="list-style-type: none"> • ARDS • Sepsis • kardiovaskulärer aseptischer Schock • High-Output-Failure • tubuläre Nierennekrose • neutrophile Cholangitis • Stoffwechselstörungen • Osteoarthritis • Uveitis
<p>ARDS: Akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome); GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis Quellen: (Choon et al., 2014; Navarini et al., 2017; Fujita et al., 2018; Gooderham et al., 2019; Bachelez, 2020; Kharawala et al., 2020; Skalicky et al., 2020; Shah et al., 2021)</p>		

Die Symptomlast ist bei Patientinnen und Patienten mit GPP – insbesondere im Schub – sehr hoch. Während die Schwere der Symptome in Phasen mit guter Krankheitskontrolle im Rahmen einer Umfrage von 70% der Patientinnen und Patienten mit GPP als „gering“ eingeschätzt wurde (d. h. im Bereich von 0-4 auf einer Skala von 0-10), stufen mehr als drei Viertel der 60 Befragten die Symptomlast im Schub als „hoch“ ein (d. h. im Bereich von 8-10 auf einer Skala von 0-10) (Reisner et al., 2022). Als besonders belastend wurden dabei Symptome wie Schmerzen, Stimmungsschwankungen und Fieber erlebt (Reisner et al., 2022). Drei Viertel der Patientinnen und Patienten bewerteten die Belastung durch Schmerzen während eines Schubes als „hoch“ (Reisner et al., 2022). Registerdaten belegen, dass der Schweregrad der Symptome bei Patientinnen und Patienten mit GPP im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit Psoriasis vulgaris deutlich stärker ausgeprägt ist (Lebwohl et al., 2022). So wurden bei Patientinnen und Patienten mit GPP gegenüber Patientinnen und Patienten mit Psoriasis vulgaris anhand von visuellen Analogskalen mit einem Bereich von 0-100 durchweg höhere mediane Werte in Bezug auf Schmerzen (20,0 vs. 5,0), Juckreiz (59,0 vs. 22,0) sowie Fatigue (44,0 vs. 20,0) beobachtet (Lebwohl et al., 2022).

In ihrem Alltag werden Patientinnen und Patienten mit GPP durch die Erkrankung stark eingeschränkt. Symptome wie Schmerzen, Juckreiz und Brennen wirken sich negativ auf die Haushalts- und Erwerbsarbeit, den Schlaf und die Mobilität der Patientinnen und Patienten aus (Burden et al., 2022b): Durch anhaltenden Juckreiz wird die Schlafqualität reduziert. Aufgrund der entzündeten und empfindlichen Haut wird das Tragen von Kleidung als unangenehm empfunden. Schmerzende und brennende Füße erschweren das Gehen sowie das Tragen von Socken und Schuhen. Hautsymptome an den Händen verhindern sportliche Aktivitäten. Zudem entwickeln viele Patientinnen und Patienten Schamgefühle und ziehen sich wegen ihrer sichtbaren Symptome von sozialen Unternehmungen zurück (Burden et al., 2022b).

Darüber hinaus wirkt sich die Erkrankung negativ auf die psychische Gesundheit der Patientinnen und Patienten aus: Angsterkrankungen und Depressionen werden bei Betroffenen mit GPP häufig berichtet und treten sowohl im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit Psoriasis vulgaris als auch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung etwa doppelt so häufig auf (Crowley et al., 2021; Lebwohl et al., 2022; Reisner et al., 2022). Viele Patientinnen und Patienten fürchten sich vor dem Auftreten von Schüben, einem Wirkverlust ihrer Medikation oder dass sich ihr Zustand mit zunehmendem Alter verschlimmern könnte (Reisner et al., 2022). Insgesamt ist die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten durch die GPP stark beeinträchtigt (Choon et al., 2014; Burden et al., 2022b; Lebwohl et al., 2022).

Die GPP kann rezidivierend oder persistierend verlaufen (Navarini et al., 2017). Über die Hälfte der Patientinnen und Patienten (54%) weisen einen überwiegend rezidivierenden Erkrankungsverlauf auf, bei 14% liegt eine persistierende Erkrankung vor und in 8% der Fälle werden beide Verlaufsformen beobachtet (Kromer et al., 2021). Bei einem Großteil (76%) der Patientinnen und Patienten mit GPP kommt es nach initialer Besserung innerhalb eines Jahres zu einem erneuten Aufflammen von Symptomen (Kharawala et al., 2020).

Die Schubrate kann individuell stark variieren: Daten einer Umfrage im Rahmen des CorEvitas (ehemals: Corrona) Psoriasis Patient Registry zufolge tritt bei etwa zwei Drittel (69%) der

Patientinnen und Patienten mit GPP nach Einschätzung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte kein oder nur ein Schub pro Jahr auf. Bei 28% der Patientinnen und Patienten mit GPP kommt es jedoch zu zwei bis drei Schüben jährlich (Strober et al., 2021). Im Rahmen einer anderen Untersuchung wurde von knapp 60% der Patientinnen und Patienten mit GPP im Verlauf von fünf Jahren lediglich ein Schub berichtet, rund 30% erlitten zwei bis fünf Schübe, bei 13% traten mehr als fünf Schübe auf (Choon et al., 2014). Ähnliche Ergebnisse lieferte die Auswertung nationaler französischer Gesundheitsdaten über einen Beobachtungszeitraum von drei bis sieben Jahren: Ein Schub trat bei knapp 80% auf, 16% hatten zwei bis drei Schübe und 4% mindestens vier Schübe (Bachelez et al., 2021b). Laut einer aktuellen Routinedatenanalyse zu Patientinnen und Patienten in Deutschland, die in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert waren, wiesen 1,49% bis 3,35% der GPP-prävalenten Versicherten im Jahr 2019 einen Schub auf (siehe Abschnitt 3.2.3) (Augustin, 2022). Aufgrund der hohen Variabilität lässt sich die Schubrate bzw. der Anteil an Patientinnen und Patienten, die pro Jahr einen GPP-Schub erleiden, nur schwer quantifizieren und stellt daher keine adäquate Messgröße dar. Auch die Schubdauer ist sehr heterogen. So berichtete etwas mehr als die Hälfte (55%) der im Rahmen des CorEvitas Psoriasis Patient Registry befragten Dermatologinnen und Dermatologen, dass ein Schub üblicherweise zwei bis maximal vier Wochen andauere; 41% gaben an, dass die typische Schubdauer zwischen einem und drei Monaten betrage (Strober et al., 2021). Hinsichtlich des Auftretens von Schüben bestehen somit sowohl in der Häufigkeit als auch in der Dauer große patientenindividuelle Unterschiede.

Prognose

Insbesondere extrakutane Komplikationen, die in Verbindung mit einem GPP-Schub auftreten, können in der Folge einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen (siehe Tabelle 3-4) (Ryan & Baker, 1971; Zelickson & Muller, 1991; Tay & Tham, 1997; Augey et al., 2006; Borges-Costa et al., 2011; Choon et al., 2014; Bachelez et al., 2021b). Zu den häufigsten Todesursachen in Verbindung mit einem GPP-Schub zählen Sepsis und septischer Schock (Kharawala et al., 2020). Aktuellsten Beobachtungsdaten aus dem Zeitraum 2010-2018 zufolge liegt die Mortalitätsrate im Zusammenhang mit einem GPP-Schub bei 2,6% (Bachelez et al., 2021b).

Tabelle 3-4: Mortalitätsraten in Studien bei Patientinnen und Patienten mit GPP

Publikation	Land	Studienzeitraum	Mortalitätsrate	Todesursache
Bachelez et al. 2021	Frankreich	2010-2018	2,6% (verstarben innerhalb von 4 Wochen nach Diagnose GPP-Schub)	k. A.
Choon et al. 2014	Malaysia	1989-2011	7% (7/102 Patientinnen und Patienten mit GPP)	2/7 verstarben während des ersten GPP-Schubes (Sepsis; Multiorganversagen) 3/7 verstarben während eines wiederkehrenden GPP-Schubes (Sepsis) 2/7 verstarben während der Remissionsphase (zu Hause im Alter von 89 Jahren; Herzinsuffizienz)

Publikation	Land	Studienzeitraum	Mortalitätsrate	Todesursache
Borges-Costa et al. 2011	Portugal	1973-2008	6% (2/34 Patientinnen und Patienten mit GPP)	Sepsis
Augey et al. 2006	Frankreich	2004-2005	2% (2/99 Patientinnen und Patienten mit GPP inkl. Impetigo herpetiformis)	Herzinsuffizienz und septischer Schock, nicht therapiebedingt (in beiden Fällen ältere Patientinnen und Patienten)
Tay et al. 1997	Singapur	1989-1993	4% (1/28 Patientinnen und Patienten mit generalisierter oder lokalisierter, makroskopischer, steriler Pustulation)	Septikämie (1/7 Patientinnen und Patienten mit pustulöser Psoriasis vom Typ Zumbusch)
Zelickson et al. 1991	USA	1961-1989	3% (2/63 Patientinnen und Patienten)	2/63 verstarben an Komplikationen (Guillain-Barre-Syndrom bzw. septischer Schock)
Ryan et al. 1971	UK	1969-1971	25% (34/106 Patientinnen und Patienten mit GPP)	26/34 verstarben aufgrund der GPP oder einer damit verbundenen Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> • acht Todesfälle aufgrund der unkontrollierten pustulösen Psoriasis • neun Todesfälle aufgrund der Behandlung (Steroide und Methotrexat) • neun Todesfälle, bei denen die Behandlung als wesentlicher Faktor angesehen wurde
<p>GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; k. A.: keine Angabe; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)</p> <p>Quellen: (Ryan & Baker, 1971; Zelickson & Muller, 1991; Tay & Tham, 1997; Augey et al., 2006; Borges-Costa et al., 2011; Choon et al., 2014; Bachelez et al., 2021b)</p>				

Aufgrund der Schwere der Erkrankung ist während eines GPP-Schubes in der Regel eine Behandlung im Krankenhaus erforderlich. Schätzungen zufolge erleidet jede Patientin und jeder Patient mit GPP alle fünf Jahre mindestens einen stationär zu behandelnden Schub, wobei die Dauer des Krankenhausaufenthalts laut einer Übersichtsarbeit im Schnitt 10-14 Tage beträgt (Kharawala et al., 2020). Entsprechend der Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes betrug die durchschnittliche Verweildauer von stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit einer ICD-10 L40.1-Diagnose 11,1 Tage (Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund), 2022). In einer aktuellen Routinedatenanalyse zu Patientinnen und Patienten mit GPP in Deutschland wurde eine mittlere Behandlungsdauer im Krankenhaus von 17,25-19,88 Tagen mit einer Spanne von 3-92 Tagen ermittelt (siehe Abschnitt 3.2.3)

(Augustin, 2022). Eine Behandlung auf der Intensivstation mit einer durchschnittlichen Dauer von 18 Tagen ist bei rund einem Viertel der Patientinnen und Patienten erforderlich (Bachelez et al., 2021b).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Spesolimab umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aktuelle Therapie der GPP und deren Limitationen

Derzeit existieren weder in Deutschland noch auf europäischer Ebene spezifische Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit GPP¹. Die US-amerikanischen Empfehlungen der National Psoriasis Foundation (NPF) aus dem Jahr 2012 zur Behandlung der pustulösen Psoriasis spiegeln nicht den aktuellen Erkenntnisstand wider und beruhen auf geringer Evidenz (Robinson et al., 2012). Die Psoriasis-Leitlinien der American Academy of Dermatology (AAD) und der NPF aus den Jahren 2019 und 2020 beinhalten zwar aktuellere Empfehlungen, doch auch hier ist die Evidenzbasis limitiert und es wird lediglich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pustulöser Psoriasis im Allgemeinen und nicht der GPP im Speziellen adressiert (Menter et al., 2019; Menter et al., 2020). Orientierung kann die Leitlinie der JDA aus dem Jahr 2018 bieten, die basierend auf begrenzter Evidenz aus kleinen unverblindeten Studien oder Fallberichten gezielt für die Behandlung und das Management von Patientinnen und Patienten mit GPP entwickelt wurde (Fujita et al., 2018). Insgesamt ist das Vorgehen bei der Behandlung der GPP uneinheitlich, nicht evidenzbasiert und patientenindividuell unterschiedlich basierend auf der Erfahrung des jeweiligen Zentrums oder der/des behandelnden Ärztin/Arztes.

In den meisten Ländern standen vor der Zulassung von Spesolimab keine speziell für die GPP entwickelten Therapien zur Verfügung – weder für die Erhaltungstherapie noch für die Behandlung von GPP-Schüben. In der Regel werden zur Behandlung der GPP konventionelle, immunsuppressiv/immunmodulatorisch wirkende Therapien wie Glukokortikoide, Retinoide,

¹ Eine deutsche Leitlinie für die Therapie der GPP wird derzeit erarbeitet. Die Fertigstellung der Leitlinie „Therapie der generalisierten pustulösen Psoriasis“ ist für April 2023 geplant (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-107>).

Ciclosporin oder Methotrexat eingesetzt. In Deutschland erfolgt der Einsatz größtenteils Off-label bzw. mit Substanzen, die zur Behandlung der pustulösen Psoriasis allgemein, zugelassen sind. Eine Übersicht der eingesetzten konventionellen Therapien sowie deren mögliche Nebenwirkungen ist in Tabelle 3-5 dargestellt. Bei der Anwendung ist das jeweilige Sicherheitsprofil zu beachten, dass den Einsatz gegebenenfalls limitiert.

Tabelle 3-5: Konventionelle Therapien, die zur Behandlung der GPP eingesetzt werden

Therapie ^a	Wirkmechanismus bei Hauterkrankungen	Mögliche Nebenwirkungen
Glukokortikoide (Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison)	Immunmodulierende Wirkung über Glukokortikoid-Rezeptoren, die die inflammatorischen Signalwege regulieren	Verlängerung/Verschlechterung oder Provokation der GPP, Todesfälle, Diabetes, Hypertonie, skelettale Veränderungen
Retinoide (Acitretin, Etretinat, Isotretinoin)	Normalisierung der Keratinisierung und Proliferation der Epidermiszellen und Suppression proinflammatorischer Zytokine (z. B. TNF- α , IL-1, IL-6)	Teratogenität, Lebertoxizität, Veränderungen der Lipidspiegel und des Transaminase-Profiles, skelettale Veränderungen
Ciclosporin	Beeinflusst die Funktion der T-Zellen; hemmt die Zytokinproduktion (z. B. IL-2) durch Wirkung gegen Calcineurin	Hypertonie, Nephrotoxizität
Methotrexat	Hemmt die Differenzierung und Proliferation der Epidermis; kann Makrophagen, neutrophile Granulozyten und T- und B-Lymphozyten hemmen	Respiratorische Komplikationen, Myelosuppression, Leberfunktionsstörungen, Veränderungen des Transaminase-Profiles; Todesfälle wurden berichtet
Granulozyten-Monozyten-Apherese ^b	Entfernt neutrophile Granulozyten, Makrophagen sowie Monozyten und unterdrückt deren Funktion	-
Systemische PUVA	DNS-Interkalation durch Psoralen und Bildung von Monoaddukten, die bei UV-A-Exposition die Apoptose induzieren	Krebsrisiko
Dapson	Wirkt antibakteriell (Hemmung der Dihydrofolsäure-Synthese) und besitzt antiinflammatorische Eigenschaften	Hämolyse, Methämoglobinämie, Überempfindlichkeitsreaktionen („Dapson-Syndrom“)

a: Mit Ausnahme von Prednison, Prednisolon und Dapson erfolgt der Einsatz der genannten Therapien in Deutschland bei der Behandlung der GPP Off-label. Prednison, Prednisolon und Dapson sind zur systemischen Behandlung der pustulösen Psoriasis zugelassen. Dapson wird nur in der Erhaltungstherapie eingesetzt.

b: Diese Form der Therapie findet in Deutschland kaum Verwendung.

DNS: Desoxyribonukleinsäure; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; IL: Interleukin; PUVA: Photochemotherapie mit Psoralen plus UV-A; TNF: Tumornekrosefaktor; UV: Ultraviolettes Licht

Quellen: (Goldfarb et al., 1987; David et al., 1988; ICN Pharmaceutical, 1998; Stern et al., 1998; Umezawa et al., 2003; Food and Drug Administration (FDA), 2010; Fujisawa et al., 2011; Robinson et al., 2012; Choon et al., 2014; Fujisawa et al., 2014; Benjegerdes et al., 2016; DAVA Pharmaceuticals Inc., 2016; Farahnik et al., 2016; Ramamoorthy & Cidlowski, 2016; Kim et al., 2017; Fujii et al., 2018; Fujita et al., 2018; Zhang & Wu, 2018; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020; Mizutani et al., 2020; Esteve Pharmaceuticals GmbH, 2021; Kromer et al., 2021; mibe GmbH Arzneimittel, 2021; Novartis Pharmaceuticals Corp, 2021; Merck Serono GmbH, 2022)

Als weitere Behandlungsoptionen kommen Biologika in Betracht, die auch zur Behandlung der Psoriasis vulgaris eingesetzt werden und den IL-23/IL-17-Signalweg inhibieren. In Japan, Thailand und Taiwan sind zum Teil verschiedene IL-17/IL-17-Rezeptor-Inhibitoren (z. B. Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab), IL-23-Inhibitoren (z. B. Guselkumab, Risankizumab) sowie TNF- α -Hemmer (z. B. Adalimumab, Certolizumab Pegol, Infliximab) zur Behandlung der GPP zugelassen. Die Zulassungen basieren jedoch auf begrenzten Erkenntnissen aus unverblindeten, einarmigen klinischen Studien zur Erhaltungstherapie mit geringer Stichprobengröße und unspezifischen Endpunkten. Ein vollständiges Abheilen der Pusteln und/oder der Hautsymptomatik wurde selbst bei dem untersuchten, vergleichsweise wenig symptomatischen Patientenkollektiv in der Erhaltungstherapie nicht immer erreicht (Gooderham et al., 2019). Als unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den klinischen Studien mit IL-17/IL-17-Rezeptor-Inhibitoren und IL-23-Inhibitoren unter anderem Nasopharyngitis, Urtikaria, Diabetes mellitus, Arthralgie, Übelkeit und Alopezie beobachtet (Komine & Morita, 2021). Eine Behandlung mit TNF- α -Hemmern kann mit Infusionsreaktionen, der Bildung von Autoantikörpern, Zytopenie und – insbesondere bei Langzeitanwendung – einem erhöhten Risiko für Infektionen verbunden sein (Komine & Morita, 2021). Zudem kann sich eine bestehende Herzinsuffizienz unter TNF- α -Hemmern verschlimmern (Komine & Morita, 2021).

Schubbehandlung von Patientinnen und Patienten mit GPP

Für die Schubbehandlung von Patientinnen und Patienten mit GPP kommen nur wenige konventionelle Therapien bzw. Biologika infrage. Eine spezifische, zielgerichtete Therapie zur Behandlung von GPP-Schüben stand bis zur Zulassung von Spesolimab nicht zur Verfügung. Daher gehen die behandelnden Ärzte und Ärztinnen bislang meist nach dem Trial-and-Error-Prinzip vor, um eine wirksame Substanz für die Patientin oder den Patienten zu identifizieren (Reich et al., 2022). Oft konnten mit den zur Verfügung stehenden Optionen allerdings keine zufriedenstellenden Behandlungsergebnisse erzielt werden (Robinson et al., 2012; Boehner et al., 2018; Reich et al., 2022).

Um einen GPP-Schub zu lindern und potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen entgegenzuwirken, sind hochwirksame Therapien mit einem raschen Wirkeintritt erforderlich (Kromer et al., 2021). Der Wirkeintritt der meisten zur Behandlung der GPP eingesetzten Therapien wie oralen Retinoiden, Ciclosporin, Methotrexat, Granulozyten-Monozyten-Apherese und systemische Photochemotherapie mit Psoralen plus UV-A (PUVA) erfolgt jedoch zu langsam, als dass ein Schub wirksam gelindert werden könnte, sodass diese Therapien nur einen Stellenwert in der Erhaltungstherapie besitzen (Umezawa et al., 2003; Fujisawa et al., 2011; Robinson et al., 2012; Fujisawa et al., 2014; Benjegerdes et al., 2016; Farahnik et al., 2016; Ramamoorthy & Cidlowski, 2016; Fujii et al., 2018; Fujita et al., 2018; Zhang & Wu, 2018).

Zur Behandlung von GPP-Schüben werden in manchen Fällen kurzzeitig systemische Glukokortikoide eingesetzt, die eine breite Zulassung zur Behandlung zahlreicher inflammatorischer Erkrankungen besitzen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020; mibe GmbH Arzneimittel, 2021; Merck Serono GmbH, 2022). Es gibt jedoch keinerlei Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien, die dieses Vorgehen stützt (siehe Modul 4,

Abschnitt 4.3.2). Primäres Ziel der Glukokortikoid-Therapie ist es, die ausgeprägten Entzündungsreaktionen abzufangen, den Schub einzudämmen und die Zeit bis zur Initiierung einer Biologika-Therapie zu überbrücken (Bridging) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020; Reich et al., 2022). Ein längerfristiger Einsatz von Glukokortikoiden sollte aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils vermieden werden; zudem besteht nach Absetzen der Glukokortikoid-Therapie ein nicht unerhebliches Risiko eines Rebound-Phänomens mit Wiederaufflammen der Symptome (Robinson et al., 2012; Weisenseel et al., 2016).

Da bislang noch keine Studien zum Einsatz von Biologika speziell bei Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub durchgeführt wurden, liegen für diese Population keine klinisch validen Informationen zum Einsetzen der Wirkung und zur Wirksamkeit einzelner Substanzen vor (Gooderham et al., 2019). In der klinischen Praxis werden TNF- α -Hemmer und IL-17-Inhibitoren, aber auch IL-23-Inhibitoren eingesetzt – meist in Kombination mit Glukokortikoiden oder nach initialer Glukokortikoid-Therapie (Reich et al., 2022). Unter bestimmten Voraussetzungen wird auch ein initialer Einsatz von Biologika als sinnvoll erachtet (Reich et al., 2022). Eine Empfehlung für die Off-label Verabreichung bestimmter Biologika existiert jedoch nicht; die Therapieentscheidung muss unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Besonderheiten wie z. B. vorheriges Ansprechen oder Nicht-Ansprechen auf einen Therapieversuch oder vorliegende Kontraindikationen getroffen werden (Zhou et al., 2018) bzw. hängt stark von der Erfahrung der Zentren oder Behandler mit bestimmten Substanzklassen ab.

Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf für Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub besteht in schnell und effektiv wirksamen, spezifischen Therapieoptionen, die die belastende Hautsymptomatik rasch lindern, das Risiko für Komplikationen reduzieren und einen potenziell lebensbedrohlichen Verlauf verhindern. Die Evidenz für die derzeit bei der Behandlung der GPP eingesetzten Therapien ist sehr begrenzt und beschränkt sich überwiegend auf kleine, unverblindete Studien und Fallserien (Robinson et al., 2012; Fujita et al., 2018; Gooderham et al., 2019; Menter et al., 2019). In Deutschland erfolgt der Einsatz meist Off-label. Die Wirksamkeit der eingesetzten Therapien ist nicht gut erforscht. Auch die Datenlage zum Wirkeintritt im Falle eines GPP-Schubes ist oft unzureichend. Eine Umfrage unter 29 aktiv praktizierenden, kanadischen und US-amerikanischen Dermatologinnen und Dermatologen, die am CorEvitas Psoriasis Patient Registry beteiligt waren und in den vergangenen fünf Jahren erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP behandelt hatten, ergab, dass die Betroffenen oft nicht ausreichend schnell auf die Behandlung ansprachen. 72% der Dermatologinnen und Dermatologen sind der Meinung, dass die Behandlungsoptionen zu langsam wirken, um die Schübe zu kontrollieren (Strober et al., 2021). 55% der Dermatologinnen und Dermatologen gaben an, dass GPP-Schübe bis zu vier Wochen andauern; 41% berichteten von einer Schub-Dauer von einem bis zu drei Monaten unter den aktuell verfügbaren Therapieoptionen (Strober et al., 2021). Bei rund drei Viertel der Patientinnen und Patienten klingen die Symptome nach der Behandlung eines Schubes nicht vollständig ab, wie die Ergebnisse einer retrospektiven Fallserie zeigen (Kromer et al., 2021). Das Ziel einer raschen, effektiven und nachhaltigen Linderung der Symptome wird somit nur selten erreicht und es besteht ein dringender Bedarf

an zugelassenen Therapieoptionen, deren Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen von Studien nach den heutigen wissenschaftlichen Standards nachgewiesen wurde.

Der therapeutische Bedarf kann durch den IL-36-Inhibitor Spesolimab mit seinem neuartigen Wirkmechanismus gedeckt werden, wie die Ergebnisse der Studie EFFISAYIL[®] 1 zu patientenrelevanten Endpunkten belegen.

Mortalität

Akute, schwere Verläufe der GPP können während eines Schubes eine stationäre Behandlung erforderlich machen, zu schwerwiegenden Komplikationen und in der Folge zum Tod führen (Choon et al., 2014; Varman et al., 2014; Hoegler et al., 2018; Ly et al., 2019). Die Mortalitätsrate wird aktuell auf 2,6% geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.1). Patientinnen und Patienten mit GPP sollten im Schub daher mit einer rasch wirksamen und effektiven Therapie behandelt werden (Kromer et al., 2021). Mit Spesolimab steht eine spezifische, zielgerichtete Behandlungsoption zur Verfügung, die die Anforderungen des schnellen Wirkeintritts und der hohen Wirksamkeit erfüllt und somit einen wichtigen therapeutischen Beitrag zur Reduktion der Mortalität leisten kann.

Morbidität

Ein GPP-Schub geht mit einer hohen Symptomlast sowohl von kutanen als auch extrakutanen Symptomen einher (siehe Abschnitt 3.2.1). Hautsymptome werden von den Patientinnen und Patienten als stark belastend erlebt und führen zu erheblichen Beeinträchtigungen beim Verrichten täglicher Aktivitäten und bei der sozialen Teilhabe (Burden et al., 2022b; Lebwahl et al., 2022; Reisner et al., 2022). Während eines Schubes ist der Leidensdruck von Patientinnen und Patienten sehr hoch (Reisner et al., 2022). In der Studie EFFISAYIL[®] 1 konnten patientenrelevante Endpunkte wie vollständige Pustelfreiheit mit einer einmaligen Dosis von Spesolimab rasch erreicht werden (siehe Modul 4). Spesolimab leistet somit einen bedeutsamen Beitrag zur Verminderung der Morbidität und trägt entscheidend zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei.

Lebensqualität

Die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit GPP wird durch die Erkrankung sehr stark beeinträchtigt. Die GPP wirkt sich negativ auf soziale Beziehungen und die mentale Gesundheit aus und geht häufig mit Depressionen und Angsterkrankungen einher (Sampogna et al., 2006; Pfohler et al., 2013; Crowley et al., 2021; Morita et al., 2021; Lebwahl et al., 2022; Reisner et al., 2022). Stimmungsschwankungen wurden in einer Umfrage unter 66 Patientinnen und Patienten mit GPP als das am stärksten belastende Symptom während eines Schubes erlebt, wobei die Belastung von 57% der Befragten als hoch und von 43% als mittelschwer beschrieben wurde (Reisner et al., 2022). Die Patientinnen und Patienten erleben während eines Schubes starke Einschränkungen durch die Erkrankung in ihrem Alltag. So fühlen sich die Betroffenen insbesondere im Hinblick auf soziale Interaktionen, Erledigen von Einkäufen, Intimität mit der Partnerin/dem Partner, sportliche Aktivitäten und dem Tragen von Schuhen beeinträchtigt (Reisner et al., 2022). Selbst in Phasen der Remission berichten Patientinnen und Patienten mit GPP von einer Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. So lag der mittlere Score im

dermatologischen Lebensqualitäts-Index (DLQI) in einer Untersuchung bei 102 Patientinnen und Patienten mit GPP außerhalb eines Schubes immer noch bei 12,4 Punkten und somit oberhalb der Schwelle von 10 Punkten, welche keinen, einen kleinen oder einen mäßigen Einfluss auf die Lebensqualität anzeigt (Finlay & Khan, 1994; Choon et al., 2014). Gegenüber Patientinnen und Patienten mit Psoriasis vulgaris ist bei Patientinnen und Patienten mit GPP tendenziell eine stärkere Reduktion der Lebensqualität zu verzeichnen (Sampogna et al., 2006; Lebwahl et al., 2022). In der Studie EFFISAYIL[®] 1 wiesen die Patientinnen und Patienten mit GPP im Schub einen vergleichsweise hohen durchschnittlichen DLQI-Score von 19,4 Punkten als Ausgangswert auf (11-20 Punkte entsprechen einem starken Einfluss auf die Lebensqualität), was den negativen Effekt eines GPP-Schubes auf die Lebensqualität verdeutlicht (Deutscher Psoriasis Bund e.V., 2022). Zwei Wochen nach Behandlung mit Spesolimab lag der DLQI-Score unter 10. Spesolimab leistet daher einen bedeutsamen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität und trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei.

Fazit

Es werden dringend neue Therapieoptionen zur Behandlung der GPP benötigt, deren Einsatz im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) nach den heutigen wissenschaftlichen Standards bei Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub untersucht wurden. Hochwirksame Therapien mit einem raschen Wirkeintritt sind erforderlich, um eine schnelle Linderung der belastenden Symptome herbeizuführen und potenziell lebensbedrohliche Komplikationen zu minimieren. Durch Zulassung neuer Therapieoptionen kann der Einsatz von Off-label-Therapien reduziert werden; hierdurch werden die Therapieentscheidung für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte erleichtert und die Behandlungssicherheit erhöht. Spesolimab stellt die erste explizit zur Behandlung eines Schubes der GPP entwickelte Therapieoption dar und deckt mit seinem guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil den bislang unerfüllten therapeutischen Bedarf.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz und Inzidenz der GPP

Während Formen der Psoriasis insgesamt ca. 2-3% der deutschen Bevölkerung betreffen (Schäfer et al., 2011), ist die GPP eine seltene Erkrankung, zu deren Epidemiologie es sehr

wenige zuverlässige Daten gibt (Löfvendahl et al., 2022). Die GPP manifestiert sich nicht nur über eine akute Hautsymptomatik, sondern kann auch extrakutane Symptome hervorrufen, sodass eine korrekte Diagnose in vielen Fällen schwierig ist – oftmals wird die GPP in der Diagnostik auch nicht adäquat von anderen Psoriasis-Formen abgegrenzt (Augustin, 2022). Die GPP ist eine seltene und schwer zu behandelnde Erkrankung, deren akuter Verlauf in der Regel zu einer Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten führt.

Um ein möglichst umfassendes Bild der vorhandenen Literatur zur Epidemiologie der GPP zu bekommen, wurde eine systematische Recherche in der Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)-Datenbank durchgeführt und diese durch eine orientierende Recherche ergänzt. Zudem wird als zuverlässige Quelle für Deutschland eine GKV-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie und Versorgung der Patientinnen und Patienten mit GPP herangezogen.

Systematische Recherche zur Epidemiologie der GPP

In einer strukturierten Suche wurden Originaldaten zur Epidemiologie in Deutschland und darüber hinaus gesucht. Die Methodik der Recherche, welche u. a. die Suchstrategie sowie die herangezogenen Ein- und Ausschlussgründe beinhaltet, sind in Abschnitt 3.2.6 dargestellt. Gesucht wurde nach Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der GPP, zur Schubrate sowie zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit GPP bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Psoriasis.

Die Suche in der MEDLINE-Datenbank (Datum der Suche: 15.11.2022) lieferte insgesamt 205 Treffer. Im Zuge der Titel/Abstract-Selektion wurden 141 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen (siehe Abschnitt 3.2.6). Insgesamt 63 Publikationen wurden im Volltext gesichtet, von denen fünf Studien den Einschlusskriterien entsprachen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Epidemiologische Studien zur GPP aus der systematischen Literaturrecherche

Autor (Jahr) – Land	Anzahl GPP- Patient- innen und Patienten	Fall- definition	Datenquelle	Zeit- raum	Inzidenz/ 100.000	Prävalenz/ 100.000	Anteil GPP an Patient- innen und Patienten mit Psoriasis (%)
Ohkawara (1996) – Japan	541	Klinische Diagnose vom Hautarzt	Befragung von 575 Kranken- häusern	1983- 1989	n. b.	0,746 ^a	n. b.
Augey (2006) – Frankreich	109	Klinische Diagnose vom Hautarzt	Survey von 121 Haut- kliniken	2004	0,064	0,176 ^b	n. b.
Löfvendahl (2022) – Schweden	112-151 ^c	ICD-10 L40.1	Nationales Patienten- register	2004- 2015	0,28-0,82 ^c	3,2-9,1 ^{c,d} 1,1-1,5 ^{c,e}	0,7
Duarte (2022) – Brasilien	1.458	ICD-10 L40.1	Öffentliche Gesundheits- datenbank	2018- 2020	n. b.	0,7 ^a	4,9
Montero- Vilchez (2022) – Spanien	744	Primäre Diagnose bei Entlassung	Öffentliche Krankenhaus- datenbank	2016- 2020	0,318 ^f	n. b.	n. b.

a: Periodenprävalenz pro 100.000 Einwohner
b: Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner
c: Die Spanne ergibt sich aus der engen Falldefinition (Diagnose von zwei Ärzten, wovon eine Diagnose aus der Fachrichtung Dermatologie oder Innere Medizin gestellt worden sein muss) als Untergrenze und der breiteren Falldefinition (Diagnose von einer Ärztin/einem Arzt) als Obergrenze.
d: Punktprävalenz pro 100.000 Einwohner, beruhend auf den Beobachtungszeitraum 2004-2015; Patientinnen/Patienten, die am 31.12.2015 noch am Leben waren und in Schweden gelebt hatten, wurden erfasst.
e: Jahresprävalenz pro 100.000 Einwohner, beruhend auf Fallzahlen aus dem Jahr 2015
f: Gesamtinzidenzrate pro 100.000 Personenjahre unter neu hospitalisierten Patientinnen/Patienten während des Studienzeitraums 2016-2020.

GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems); n. b.: nicht berichtet

Quellen: (Ohkawara et al., 1996; Augey et al., 2006; Duarte et al., 2022; Löfvendahl et al., 2022; Montero-Vilchez et al., 2022)

Eine Befragung von 575 Krankenhäusern ergab für die Jahre 1983-1989, dass in Japan eine Periodenprävalenz der GPP und verwandten Erkrankungen von 0,746 pro 100.000 Einwohner vorlag. Zudem wurde geschätzt, dass in Japan pro Jahr 16,5 neue Fälle auftreten (Ohkawara et al., 1996).

In einer Umfrage von 121 Hautkliniken in Frankreich wird für das Jahr 2004 eine Jahresprävalenz der GPP von 0,176 pro 100.000 Einwohner errechnet. Die Inzidenz lag bei

0,064 pro 100.000 Einwohner, schwankte aber aufgrund der geringen Fallzahlen stark zwischen den unterschiedlichen geografischen Regionen (Augey et al., 2006).

Eine populationsbasierte Registerstudie aus Schweden fand eine Punktprävalenz von 3,2-9,1 pro 100.000 Einwohner bezogen auf GPP-Fälle aus dem Zeitraum 2004-2015. Als Inzidenz wurde eine Spanne von 0,28-0,82 pro 100.000 Einwohner berechnet. Der obere Wert der Spanne ergibt sich dabei aus der breiteren Falldefinition, bei der eine ICD-10 L40.1-Kodierung durch eine Ärztin/einen Arzt ausreicht. Für den unteren Wert der Spanne wurde eine engere Falldefinition angesetzt, bei dem mindestens zwei Arztkontakte mit einer ICD-10 L40.1-Kodierung stattgefunden haben müssen, wovon eine Diagnose aus der Fachrichtung Dermatologie oder Innere Medizin gestellt worden sein muss. Zudem wurde die Jahresprävalenz für 2015 für die breite Falldefinition von 1,5 pro 100.000 Einwohner sowie von 1,1 pro 100.000 Einwohner für die engere Falldefinition ermittelt (Löfvendahl et al., 2022).

In einer retrospektiven Analyse von öffentlichen Gesundheitsdaten aus den Jahren 2018-2020 in Brasilien wurde eine Periodenprävalenz für die Gesamtbevölkerung von 0,7 pro 100.000 Einwohner berechnet (Duarte et al., 2022).

Eine Querschnittsstudie basierend auf der Datenbank, die die Einweisungen aller öffentlichen Krankenhäuser in Spanien erfasst, ergab für die Jahre 2016-2020 eine Gesamtinzidenzrate unter neu hospitalisierten Patientinnen und Patienten von 0,318 pro 100.000 °Personenjahre (Montero-Vilchez et al., 2022). Da sich die Inzidenzrate dieser Studie nur auf hospitalisierte Patientinnen und Patienten und nicht auf die Gesamtbevölkerung bezieht, wird diese im Dossier nicht weiter berücksichtigt.

Die systematische Recherche zur Epidemiologie der GPP ergab nur fünf Treffer und beinhaltete keine Zahlen aus Deutschland. Die berichtete Inzidenz lag zwischen 0,064 und 0,82 pro 100.000 Einwohner und die Prävalenz zwischen 0,176 und 9,1 pro 100.000 Einwohner.

Orientierende Recherche zur Epidemiologie der GPP

Um weitere Datenquellen zur Epidemiologie zu identifizieren, die für den deutschen Versorgungskontext relevant sein könnten, wurde die systematische Recherche durch eine gezielte Suche in Form einer orientierenden Recherche ergänzt. Diese umfasste u. a. eine Handsuche in den Referenzen der identifizierten Volltexte und nach Conference Abstracts/Postern sowie eine Internetrecherche mithilfe von Google Scholar.

Es konnten in der orientierenden Recherche vier weitere Publikationen mit Daten zur Epidemiologie der GPP identifiziert werden (Tabelle 3-7). In der Mehrzahl dieser Publikationen ist die Prävalenz der GPP nicht direkt berichtet, sondern lässt sich nur indirekt über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit GPP im Bezug zu den Patientinnen und Patienten mit Psoriasis berechnen. Da die Prävalenz der GPP nicht die primäre Fragestellung dieser Untersuchungen war, sind die Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet.

Tabelle 3-7: Studien zur GPP mit epidemiologischen Kennzahlen aus der orientierenden Recherche

Autor (Jahr) – Land	Anzahl GPP-Patientinnen und Patienten	Falldefinition	Datenquelle	Zeitraum	Prävalenz/100.000	Anteil GPP an Patientinnen und Patienten mit Psoriasis (%)
Schäfer (2011) – Deutschland	617	ICD-10 L40.1	GKV-Kassendaten	2005	46,0 ^a	1,82
Kubota (2015) – Japan	4.636	ICD-10 L40.1 +L40.2	Nationale Gesundheitsdatenbank	2010-2011	3,7 ^b	1,08
Lee (2017) – Korea	6.252	KCD-6 L40.1	Nationale Gesundheitsdatenbank	2015	12,2 ^c	2,7
Feldman (2021) – USA	1.212	ICD-10 L40.1	Gesundheitsdatenbanken			n. b.
	1.383		Optum [®]	2019	3-9 ^d	
	676		IBM [®]	2018	2-7 ^d	
Japan	106		MarketScan [®]	2015-2018	3	
Deutschland	11.236		MDV	2018	2	
		JMDC	2019-2020	14		
		IQVIA				

a: Eigene Berechnung: Anteil der Patienten mit Psoriasis = 2,53% * Anteil der GPP-Patienten bezogen auf Patienten mit Psoriasis=1,82% ergibt eine Prävalenz von 46,0 pro 100.000 Einwohner.

b: Eigene Berechnung: Anteil der Patienten mit Psoriasis = 0,34% * Anteil der GPP-Patienten bezogen auf Patienten mit Psoriasis=1,08% ergibt eine Prävalenz von 3,7 pro 100.000 Einwohner.

c: Eigene Berechnung: Jahresprävalenz der Psoriasis für 2015 = 453/100.000 * Anteil der GPP-Patienten bezogen auf Patienten mit Psoriasis=2,7% ergibt eine Prävalenz von 12,2 pro 100.000 Einwohner.

d: Die Spanne ergibt sich aus der engen Falldefinition (zwei ambulante oder eine stationäre ICD-10 L40.1-Diagnose) als Untergrenze und der breiteren Falldefinition (eine ambulante oder eine stationäre ICD-10 L40.1-Diagnose) als Obergrenze.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; IBM: International Business Machines Corporation; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems); IQVIA: Datenbank mit Einträgen aus deutschen Patientenakten; JMDC: Japanese Medical Data Center; KCD-6: Korean Standard Classification of Disease; MDV: Medical Data Vision; n. b.: nicht berichtet; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Quellen: (Schäfer et al., 2011; Kubota et al., 2015; Lee et al., 2017; Feldman, 2021)

Auf der Basis von GKV-Routinedaten wurde für das Jahr 2005 eine Sekundärdatenanalyse durchgeführt, aus der sich unter Berücksichtigung einer ICD-10 L40.1 Kodierung für die GPP eine Jahresprävalenz von 46 pro 100.000 Einwohner ableiten lässt (Schäfer et al., 2011).

Aus der Untersuchung einer nationalen Gesundheitsdatenbank in Japan lässt sich für den Zeitraum 2010-2011 eine Prävalenz der pustulösen Psoriasis von 3,7 pro 100.000 Einwohner

berechnen, wobei darin neben Patientinnen und Patienten mit einer ICD-10-Kodierung L40.1 auch solche mit der Kodierung L40.2 enthalten sind (Kubota et al., 2015). Dies könnte zu einer Überschätzung der GPP-Prävalenz führen.

Eine populationsbasierte Studie zur Prävalenz der Psoriasis in Korea auf Basis einer nationalen Gesundheitsdatenbank ergab, dass 2,7% der Patientinnen und Patienten mit Psoriasis unter einer GPP litten, was einer Jahresprävalenz der GPP von 12,2 pro 100.000 Einwohner für das Jahr 2015 entspricht (Lee et al., 2017).

Eine weitere als Poster veröffentlichte Analyse von zwei Datenbanken mit amerikanischen Krankenversicherungsdaten (Optum[®], IBM[®] MarketScan[®]), zwei Datenbanken mit klinischen Daten aus Japan (Medical Data Vision [MDV], Japanese Medical Data Center [JMDC]) sowie einer Datenbank mit Einträgen aus deutschen Patientenakten (IQVIA) ergab eine GPP-Prävalenz von 3-9 pro 100.000 Einwohner (Vereinigte Staaten von Amerika [USA], Optum[®], 2019) bzw. 2-7 pro 100.000 Einwohner in den USA (USA, 2018, IBM[®] MarketScan[®]), 2-3 pro 100.000 Einwohner (MDV, 2015 bis 2018 und JMDC, 2018) in Japan und 14 pro 100.000 Einwohner in Deutschland (IQVIA, 2019-2020) (Feldman, 2021).

Zusammenfassend konnten in der orientierenden Recherche vier weitere Quellen zur Epidemiologie der GPP ermittelt werden. Die Werte für die Prävalenz ließen sich jedoch meist nur indirekt herleiten und umfassten eine Spanne von 2-46 pro 100.000 Einwohner. Zwei der Quellen enthielten Daten zu Deutschland (Schäfer et al., 2011; Feldman, 2021). Die Zahlen zur Prävalenz der GPP in Deutschland waren jedoch nicht die Kernfrage dieser Untersuchungen und sind somit mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.

GKV-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie der GPP in Deutschland

Um aktuelle und spezifisch auf Deutschland bezogene Kennzahlen zur Inzidenz und Prävalenz der GPP zu erheben, wurde eine unabhängig durchgeführte Routinedatenanalyse in Auftrag gegeben (Augustin, 2022). Durchgeführt wurde die Studie vom Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und den Pflegeberufen (IVDP) (Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), 2021).

Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive, versorgungswissenschaftliche Untersuchung. Ausgewertet wurden anonymisierte Abrechnungsdaten aus einem Deutsche Angestellten Krankenkasse (DAK)-Routinedatensatz. Neben den Stammdaten der Versicherten, wurden ambulante, stationäre und Arzneimittel-Versorgungsdaten analysiert.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst eine repräsentative Stichprobe von 40% aller Versicherten der DAK-Gesundheit, welche am Stichtag 31.12.2019 versichert waren. Je nach Fragestellung umfasste der Gesamtbeobachtungszeitraum die Jahre 2016-2020.

Falldefinitionen

Um sich aktuellen Zahlen bezüglich der Prävalenz und Inzidenz der GPP in Deutschland anzunähern, wurden in der GKV-Analyse verschiedene Falldefinitionen untersucht (Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9).

Falldefinition 1 umfasst alle Versicherten, die im Prävalenzjahr 2019 mindestens eine gesicherte ambulante Diagnose oder eine stationäre Hauptentlass- oder Nebendiagnose der GPP (ICD-10 L40.1) erhalten haben.

Falldefinition 2 beinhaltet alle Versicherten, die im Prävalenzjahr und im Folgejahr eine entsprechende ICD-10 L40.1-Diagnose erhalten haben. Das zusätzliche Kriterium soll Versicherte ausschließen, bei denen womöglich eine L40.1-Diagnose aufgrund einer Fehlcodierung vorliegt.

Falldefinition 3 umfasst analog zu Falldefinition 2 alle Versicherten, die im Prävalenzjahr und im Folgejahr eine ICD-10 L40.1-Diagnose erhalten haben. Zusätzlich musste bei den Versicherten im Prävalenzjahr ein stationärer Aufenthalt, eine Arbeitsunfähigkeit oder die Verordnung eines systemischen Arzneimittels im Zusammenhang mit der GPP nachgewiesen sein.

Für die Betrachtung der Inzidenz der GPP wurden nur Versicherte herangezogen, die acht Quartale vor dem Inzidenzjahr keine L40.1-Kodierung aufwiesen, um die hohe Variabilität der Schubfrequenz zu berücksichtigen. In den anderen Punkten sind die Falldefinitionen der Inzidenz (4-6) analog zu den Falldefinitionen der Prävalenz (1-3).

Tabelle 3-8: Falldefinitionen zur Ermittlung der Behandlungsprävalenz von GPP in Deutschland

Merkmal	Falldefinition 1	Falldefinition 2	Falldefinition 3
ICD-Kodierung L40.1 in 2019	●	●	●
Zusätzliche Kodierung in 2020	○	●	●
Stationärer Aufenthalt ODER Arbeitsunfähigkeit ODER Systemtherapie in 2019	○	○	●
GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Quelle: (Augustin, 2022)			

Tabelle 3-9: Falldefinitionen zur Ermittlung der Behandlungsinzidenz von GPP in Deutschland

Merkmals	Falldefinition 4	Falldefinition 5	Falldefinition 6
ICD-Kodierung L40.1 in 2019	•	•	•
Keine Kodierung L40.1 in den acht vorausgehenden Quartalen	•	•	•
Zusätzliche Kodierung in 2020	○	•	•
Stationärer Aufenthalt ODER Arbeitsunfähigkeit ODER Systemtherapie in 2019	○	○	•
GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Quelle: (Augustin, 2022)			

Prävalenz der GPP

Je nach Falldefinition lag die Jahresprävalenz der GPP in der GKV-Analyse im Jahr 2019 bei 8-39 pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-10). Die GPP ist deutlich mit anderen Psoriasis-Formen assoziiert. In über der Hälfte der Fälle trat die GPP mit mindestens einer weiteren Psoriasis-Unterform auf (Tabelle 3-10). In ca. 30-50% der Fälle wurde eine Psoriasis vulgaris als Begleiterkrankung diagnostiziert.

Tabelle 3-10: Prävalenz der GPP in 2019

Population	Anzahl Patientinnen und Patienten mit GPP	Anzahl hochgerechnet auf DE 2019	Prävalenz/ 100.000	Anteil mit ≥1 weiteren Psoriasis-Unterform (%)	Anteil GPP an Patientinnen und Patienten mit Psoriasis (%) ^a
Falldefinition 1	875	28.529	39	64,34	1,35
Falldefinition 2	520	16.949	23	55,77	1,03
Falldefinition 3	179	5.805	8	79,33	1,42
Zur Erläuterung der Falldefinitionen siehe Tabelle 3-8 a: Eigene Berechnungen: Anteil Versicherte mit L40.1-Diagnose bezogen auf Versicherte mit L40-Diagnose DE: Deutschland; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis Quelle: (Augustin, 2022)					

Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der GPP in Deutschland

Die Daten der GKV-Datenanalyse zeigen eine starke Altersabhängigkeit der Prävalenz mit einer zunächst geringen und dann ausgeprägten Progredienz ab etwa 50 Jahren (Augustin, 2022). Die Prävalenz war im Alterssegment der 50-80-Jährigen insgesamt am höchsten. Der Anteil der Frauen mit GPP lag bei etwa 2/3 und der der Männer bei etwa 1/3 (Tabelle 3-11).

Auch in anderen Untersuchungen wurde beobachtet, dass die GPP-Prävalenz bei Frauen tendenziell höher ist als bei Männern (Ohkawara et al., 1996; Augey et al., 2006; Choon et al., 2014; Feldman, 2021; Löfvendahl et al., 2022).

Tabelle 3-11: Standardisierte Prävalenz im Jahr 2019 nach Altersklassen und Geschlecht gemäß GKV-Datenanalyse

Geschlecht/ Altersgruppe	Hochgerechnet auf das Deutschlandniveau 2019		
	Fallddefinition 1	Fallddefinition 2	Fallddefinition 3
Männer	11.557	6.903	2.261
18 bis 29 Jahre	647	202	40
30 bis 39 Jahre	768	323	40
40 bis 49 Jahre	1.414	686	242
50 bis 59 Jahre	2.142	1.332	444
60 bis 69 Jahre	2.788	1.817	525
70 bis 79 Jahre	2.101	1.413	647
80 bis 89 Jahre	1.576	1.009	323
≥90 Jahre	121	121	-
Frauen	16.972	10.046	3.544
18 bis 29 Jahre	288	29	-
30 bis 39 Jahre	749	374	144
40 bis 49 Jahre	864	518	144
50 bis 59 Jahre	4.092	2.130	864
60 bis 69 Jahre	4.965	2.965	1.009
70 bis 79 Jahre	4.351	2.936	1.037
80 bis 89 Jahre	1.326	979	346
≥90 Jahre	346	115	-
Zur Erläuterung der Fallddefinitionen siehe Tabelle 3-8			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			
Quelle: (Augustin, 2022)			

Inzidenz der GPP

Die Neuerkrankungsrate der GPP lag in der GKV-Analyse je nach Fallddefinition im Jahr 2019 bei 1-15 pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-12). In Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung, den Anteil der Psoriasis-Unterformen sowie den Trend über die Zeit unterscheidet sich die Inzidenz nicht von der Prävalenz.

Tabelle 3-12: Inzidenz der GPP in 2019

Population	Anzahl neuerkrankte Patientinnen und Patienten mit GPP	Anzahl hochgerechnet auf DE 2019	Inzidenz/100.000
Falldefinition 4	334	10.820	15
Falldefinition 5	103	3.352	5
Falldefinition 6	30	992	1

Zur Erläuterung der Falldefinitionen siehe Tabelle 3-9
DE: Deutschland; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis
Quelle: (Augustin, 2022)

Fazit: Prävalenz und Inzidenz der GPP im internationalen Vergleich

Die verfügbaren Daten zur Prävalenz und Inzidenz der GPP sind sehr begrenzt und heterogen. Die Recherche hat ergeben, dass sowohl bei der Prävalenz und Inzidenz als auch beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit GPP an allen Patientinnen und Patienten mit Psoriasis unterschiedliche Werte berichtet werden, was neben den geringen Fallzahlen u. a. durch Unterschiede in der Erhebung, der Diagnostik, der Falldefinition, dem Beobachtungszeitraum und der betrachteten geografischen Region begründet werden kann. Für Deutschland konnten weder in der systematischen noch in der orientierenden Recherche verlässliche Daten zur Prävalenz und Inzidenz ermittelt werden.

Es wurde daher eine aktuelle, spezifische GKV-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie der GPP in Deutschland durchgeführt. Diese ergab je nach Falldefinition eine Jahresprävalenz für 2019 von 8-39 pro 100.000 Einwohner und eine Inzidenz von 1-15 pro 100.000 Einwohner. Im internationalen Vergleich liegen die Daten für Deutschland damit im oberen Bereich. Insgesamt zeigt sich, dass die Erkrankung vermehrt in der zweiten Lebenshälfte auftritt und Frauen mit etwa 2/3 der Fälle häufiger als Männer betrifft.

Zielpopulation: Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten mit GPP-Schub

Für die Ermittlung der Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub bezogen auf ein Jahr entscheidend.

In der GKV-Analyse wurde untersucht wie viele der prävalenten Versicherten im Jahr 2019 einen GPP-Schub aufwiesen. Ein GPP-Schub war laut IVDP definiert als ein mindestens dreitägiger stationärer Aufenthalt in 2019 mit einer L40.1-Hauptdiagnose bei einem prävalenten Versicherten (Falldefinition 1-3). Die Anzahl Versicherter mit einer L40.1-Diagnose und einer Arbeitsunfähigkeits-Bescheinigung (kein stationärer Aufenthalt) war äußerst gering, sodass davon ausgegangen werden kann, dass eine ambulante Behandlung eines GPP-Schubes derzeit kaum stattfindet.

Die mittlere Behandlungsdauer im Krankenhaus lag bei 17,25-19,88 Tagen mit einer Spanne von 3-92 Tagen (Augustin, 2022).

Je nach Falldefinition wiesen zwischen 1,49-3,35% der GPP-prävalenten Versicherten einen Schub auf (Tabelle 3-13). Hochgerechnet auf Deutschland entspricht dies zwischen 194 und 425 Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub in 2019 (Augustin, 2022). Diese Daten werden als beste Annäherung an die Zahl der Patientinnen und Patienten mit GPP angesehen, die einen Schub erleiden und die damit in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen. Diese Zahlen werden durch die Diagnosedaten der Krankenhäuser unterstützt, welche von der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes sowie dem Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) veröffentlicht werden.

Tabelle 3-13: GPP-Schübe bei prävalenten Versicherten im Jahr 2019 nach Falldefinitionen gemäß GKV-Datenanalyse

Population	Anzahl Patientinnen und Patienten mit GPP	Anzahl Patientinnen und Patienten mit GPP mit Schub in 2019	Anteil Patientinnen und Patienten mit GPP mit Schub (%)	Anzahl Patientinnen und Patienten mit GPP mit Schub hochgerechnet auf DE 2019
Falldefinition 1	875	13	1,49	425
Falldefinition 2	520	6	1,15	195
Falldefinition 3	179	6	3,35	194

Zur Erläuterung der Falldefinitionen siehe Tabelle 3-8
 DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis
 Quelle: (Augustin, 2022)

Im Jahr 2021 wurden laut der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes 262 Patientinnen und Patienten mit einer ICD-10 L40.1-Diagnose stationär behandelt. Die durchschnittliche Verweildauer lag bei 10,9 Tagen; bei 240 Patientinnen und Patienten betrug die Verweildauer mehr als drei Tage (Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund), 2022).

Die Entlassungsdiagnosen werden als ICD-10-Kodierungen regelmäßig an das InEK übermittelt und gehen in die Fallpauschalen-bezogene Krankenhausstatistik (Diagnosis Related Groups [DRG]-Statistik) ein. Die DRG-Daten für Januar bis Dezember 2021 enthalten 288 erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer ICD-10 L40.1-Kodierung als Hauptdiagnose (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), 2022).

Diese Daten unterstützen die Annahme, dass für die **Zielpopulation von Spesolimab im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Spanne von 194 Patientinnen und Patienten entsprechend der Falldefinition 2 und 3 als Untergrenze und 425 Patientinnen und Patienten entsprechend der Falldefinition 1 als Obergrenze** angenommen wird.

Es wird angenommen, dass es sich bei der Untergrenze möglicherweise um eine Unterschätzung handelt, da nicht alle Patientinnen und Patienten mit einem Schub zwangsläufig hospitalisiert, sondern unter Umständen in leichteren Fällen ambulant behandelt werden. Zudem wird davon ausgegangen, dass die GPP aufgrund ihrer Seltenheit tendenziell unterdiagnostiziert ist (Augustin, 2022).

Bei der Obergrenze könnte es sich um eine Überschätzung der Patientenzahlen handeln, da die ICD-10 L40.1-Kodierung auch juvenile und schwangerschafts-assoziierte Unterformen enthält, welche nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen (siehe Abbildung 3-1). Zudem kann es sein, dass Fehldiagnosen dazu führen, dass Pustelbildungen, die z. B. mit der Psoriasis vulgaris assoziiert sind, irrtümlicherweise als GPP diagnostiziert werden (Augustin, 2022).

Trotz der angegebenen Unsicherheiten wird angenommen, dass die tatsächliche Zahl der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet innerhalb der angegebenen Spanne liegt. Die Initiative des Bundesgesundheitsministeriums (BMG) einer verbindlichen Kodierung seltener Erkrankungen (darunter GPP) mittels sogenannter Alpha-ID ab dem 01. Januar 2023 (DVPMG) könnte mittelfristig eine angemessene Darstellung seltener Erkrankungen auf deutscher und europäischer Ebene ermöglichen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Prävalenz der GPP war in den Jahren 2016-2019 weitgehend konstant (Tabelle 3-14), weshalb davon ausgegangen wird, dass dies auch für die nächsten fünf Jahre gilt. Lediglich nach der Falldefinition 1 nimmt die Prävalenz im Verlauf der Zeit leicht ab, was darauf hindeuten könnte, dass sich die Diagnostik verbessert hat und weniger Fehldiagnosen gestellt werden.

Tabelle 3-14: Änderung der GPP-Prävalenz in den nächsten fünf Jahren

Jahr	Standardisierte Rate (pro 100.000)			Hochgerechnet auf das Deutschlandniveau 2019		
	Fall-definition 1	Fall-definition 2	Fall-definition 3	Fall-definition 1	Fall-definition 2	Fall-definition 3
2016	41	23	8	29.124	16.385	5.912
2017	41	23	9	28.906	16.691	6.663
2018	40	23	8	28.942	16.601	5.823
2019	39	23	8	28.529	16.949	5.805
Mittelwert der Jahre 2016-2019^a	40,3	23,0	8,3	28.875	16.657	6.051
2023	40,3 ^a	23,0 ^a	8,3 ^a	28.875 ^a	16.657 ^a	6.051 ^a
2024	40,3 ^a	23,0 ^a	8,3 ^a	28.875 ^a	16.657 ^a	6.051 ^a
2025	40,3 ^a	23,0 ^a	8,3 ^a	28.875 ^a	16.657 ^a	6.051 ^a
2026	40,3 ^a	23,0 ^a	8,3 ^a	28.875 ^a	16.657 ^a	6.051 ^a
2027	40,3 ^a	23,0 ^a	8,3 ^a	28.875 ^a	16.657 ^a	6.051 ^a

a: Eigene Berechnung der Durchschnittswerte aus den Jahren 2016-2019
GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis
Quelle: (Augustin, 2022)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patientinnen/-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Spesolimab	194-425	171-374
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Gemäß Fachinformation beinhaltet die Zielpopulation von Spesolimab (SPEVIGO®) erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub. Die Abschätzung der erwarteten Patientenzahlen im Anwendungsgebiet beruht, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, auf einer GKV-Routinedatenanalyse. Je nach Falldefinition für die GPP ergibt sich eine Spanne von **194-425 Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub**.

Unter Berücksichtigung der aktuellen GKV-Kennzahlen sowie der Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland betrug der Anteil der GKV-Mitglieder im Jahr 2021 88,0% (Bundesgesundheitsministerium (BMG), 2022; Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2022). Aus diesem Anteil lässt sich die Anzahl der GKV-Patientinnen/-Patienten in der Zielpopulation berechnen. Es ergibt sich somit für die Zielpopulation eine Spanne von **171-374 Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub in der GKV**.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV
Spesolimab	Erwachsene Patientinnen/Patienten mit GPP-Schüben	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit mindestens einem beträchtlichen Ausmaß	171-374
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-16 hinsichtlich Anzahl der GKV-Patientinnen/-Patienten entspricht dem Ergebnis der Anzahl der GKV-Patientinnen/-Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4). Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in Modul 4 Abschnitt 4.4.2 hergeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche

sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitte 3.2.1–3.2.2

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten orientierende Recherchen über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Informationen zu identifizieren. Demnach stammen Quellen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs aus einer Handsuche in öffentlich zugänglichen Literaturdatenbanken (z. B. MEDLINE).

Grundlage von Aussagen zum Zulassungsstatus einzelner Wirkstoffe bildeten die jeweiligen Fachinformationen.

Abschnitte 3.2.3–3.2.5

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der GPP wurde eine systematische Recherche nach aktuellen epidemiologischen Untersuchungen durchgeführt. Diese wurde durch eine orientierende Recherche ergänzt.

Systematische Recherche nach epidemiologischen Daten zur GPP

Die systematische Recherche in der MEDLINE-Datenbank wurde am 15.11.2022 via OVID durchgeführt und umfasste die in Tabelle 3-17 angegebenen Suchbegriffe. Die Selektion relevanter Publikationen erfolgte anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 3-18). Insgesamt wurden 205 Treffer im Titel/Abstract-Screening selektiert. Bei 63 Publikationen wurde ein Volltext-Screening durchgeführt von denen 58 ausgeschlossen (Tabelle 3-19) wurden und fünf den Einschlusskriterien entsprachen (Abbildung 3-4).

Tabelle 3-17: Suchstrategie der Recherche zur Epidemiologie in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to November 14, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2022	
Zeitsegment	1946 to November 14, 2022	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(exp Psoriasis/ or psoria*.mp.) and pustul*.mp. and general*.mp.	1051
2	zumbusch.mp.	109

Datenbankname		Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to November 14, 2022
3	1 or 2	1086
4	exp incidence/ or in#iden*.mp.	1.146.289
5	exp prevalence/ or pr#valen*.mp.	1.003.372
6	exp epidemiology/ or epidemiolog*.mp.	2.296.386
7	regist*.mp.	548.024
8	exp Cohort Studies/ or Cohort stud*.mp.	2.495.197
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	5.413.379
10	3 and 9	205
MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online		

Tabelle 3-18: Selektionskriterien für die Suche nach epidemiologischen Kenngrößen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP	Nicht E1
E2 Studiendesign	Epidemiologische Studie	Nicht E2
E3 Outcome	Studie berichtet epidemiologische Kenngrößen, primär Inzidenz und Prävalenz, Anteil GPP, Schubrate	Nicht E3
E4 Publikationstyp	Vollpublikation vorhanden	Nicht E4
GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis		

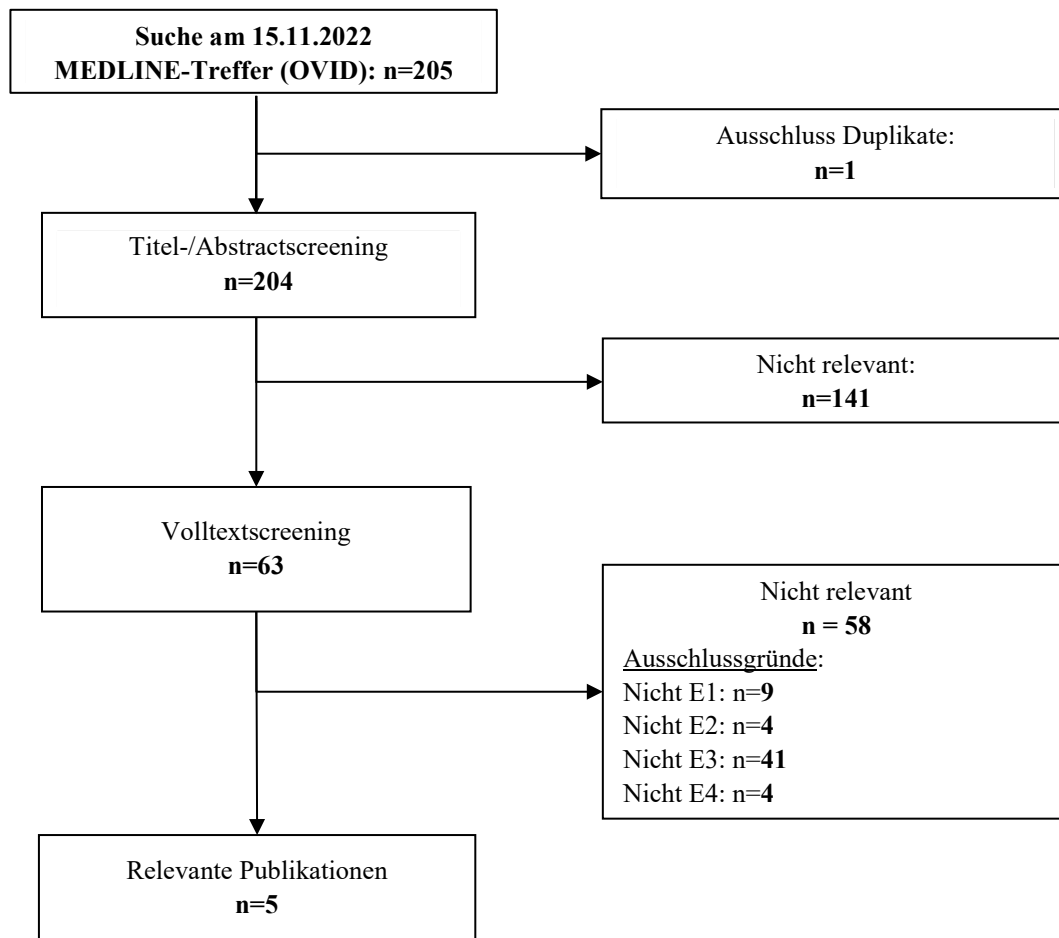


Abbildung 3-4: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der GPP

GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

Tabelle 3-19: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Alpsoy E, Polat M et al, 2017, Internalized stigma in psoriasis: A multicenter study, Journal of Dermatology, 44(8):885-891	Nicht E3: anderes Outcome
2.	Ayala F et al, 2007, Clinical presentation of psoriasis, Reumatismo. 59 Suppl , 1:40-5	Nicht E1: andere Population
3.	Baker H, Ryan TJ et al, 1968, Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases, British Journal of Dermatology, 80(12):771-93	Nicht E3: anderes Outcome
4.	Borges-Costa J, Silva R et al, 2011, Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis: a retrospective study of 34 patients, American Journal of Clinical Dermatology, 12(4):271-6	Nicht E3: anderes Outcome

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
5.	Choon SE, Bachelez H et al, 2022, Time to accurately determine the burden of generalized pustular psoriasis at the population level, British Journal of Dermatology, 186(6):919-920	Nicht E2: anderes Studiendesign
6.	Choon SE, Lai NM et al, 2014, Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia, International Journal of Dermatology, 53(6):676-84	Nicht E3: anderes Outcome
7.	Dogra S, Mahajan R et al, 2016, Psoriasis: Epidemiology, clinical features, comorbidities, and clinical scoring, Indian Dermatology Online Journal, 7(6):471-480	Nicht E4: anderer Publikationstyp
8.	Finet A, Viguier M et al, 2016, Liver test abnormalities in patients admitted for severe psoriasis: prevalence and associated risk factors, Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology, 30(10):1742-1748	Nicht E3: anderes Outcome
9.	Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G et al, 2022, Clinical Characteristics of Patients with Pustular Psoriasis: A Single-Center Retrospective Observational Study, 101629355, 10(8)	Nicht E2: anderes Studiendesign
10.	Hanna ML, Singer D et al, 2021, Characteristics of hospitalizations and emergency department visits due to generalized pustular psoriasis in the United States, Current Medical Research & Opinion, 37(10):1697-1703	Nicht E3: anderes Outcome
11.	Hanna ML, Singer D et al, 2021, Economic burden of generalized pustular psoriasis and palmoplantar pustulosis in the United States, Current Medical Research & Opinion, 37(5):735-742	Nicht E3: anderes Outcome
12.	Isom J, Braswell DS et al, 2020, Clinical and histopathologic features differentiating acute generalized exanthematous pustulosis and pustular psoriasis: A retrospective series, Journal of the American Academy of Dermatology, 83(1):265-267	Nicht E1: andere Population
13.	Ito T, Takahashi H, Kawada A, Iizuka H, Nakagawa H, Japanese Society For Psoriasis Research et al, 2018, Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research, Journal of Dermatology, 45(3):293-301	Nicht E3: anderes Outcome
14.	Jalal O, Houass S, Laissaoui K, Hocar O, Charioui S, Amal S et al, 2005, [Severe psoriasis: 160 cases]. [French], Annales de Dermatologie et de Venereologie, 132(2):126-8	Nicht E3: anderes Outcome
15.	Jaworecka K, Kwiatkowska D et al, 2021, Characteristics of Pruritus in Various Clinical Variants of Psoriasis: Results of the Multinational, Multicenter, Cross-Sectional Study, Life, 11(7)	Nicht E3: anderes Outcome
16.	Kamiya K, Ohtsuki M et al, 2022, Epidemiological survey of patients with pustular psoriasis in the Japanese Society for Psoriasis Research from 2017 to 2020, Journal of Dermatology. 2022 Sep 24	Nicht E3: anderes Outcome
17.	Kawada A, Tezuka T et al, 2003, A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001, Journal of Dermatological Science, 31(1):59-64	Nicht E3: anderes Outcome
18.	Kharawala S, Golembesky AK et al, 2020, The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psoriasis: a structured review. [Review], Expert Review of Clinical Immunology, 16(3):239-252	Nicht E4: anderer Publikationstyp
19.	Kishimoto M, Komine M et al, 2020, Drug survival of biologic agents for psoriatic patients in a real-world setting in Japan, Journal of Dermatology, 47(1):33-40	Nicht E3: anderes Outcome
20.	Kromer C, Loewe E, S et al, 2021, Drug survival in the treatment of generalized pustular psoriasis: A retrospective multicenter study, Dermatologic Therapy, 34(2):e14814	Nicht E3: anderes Outcome

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
21.	Kwon HH, Kwon IH et al, 2012, Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype?, International Journal of Dermatology, 51(1):53-8	Nicht E1: andere Population
22.	Li M, Han J et al, 2013, Prevalent and rare mutations in IL-36RN gene in Chinese patients with generalized pustular psoriasis and psoriasis vulgaris, Journal of Investigative Dermatology, 133(11):2637-2639	Nicht E3: anderes Outcome
23.	Lofvendahl S, Norlin JM et al, 2022, Comorbidities in patients with generalized pustular psoriasis- a nationwide population-based register study, Journal of the American Academy of Dermatology. 2022 Oct 10	Nicht E3: anderes Outcome
24.	Lofvendahl S, Norlin JM et al., 2022, Economic Burden of Generalized Pustular Psoriasis in Sweden: A Population-Based Register Study, Psoriasis : Targets And Therapy, 12:89-98	Nicht E3: anderes Outcome
25.	Lu J, Shi Y et al, 2022, A review of disease burden and clinical management for generalized pustular psoriasis in China. [Review], Expert Review of Clinical Immunology, 18(10):1023-1032	Nicht E3: anderes Outcome
26.	Manone-Zenke Y, Ohara Y et al, 2022, Characteristics of Patients with Generalized Pustular Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Retrospective Cohort Study, Acta Dermato-Venereologica, 102:	Nicht E2: anderes Studiendesign
27.	Miyachi H, Konishi T et al, 2022, Treatments and outcomes of generalized pustular psoriasis: A cohort of 1516 patients in a nationwide inpatient database in Japan, Journal of the American Academy of Dermatology, 86(6):1266-1274	Nicht E3: anderes Outcome
28.	Mohd Affandi A, Khan I et al, 2018, Epidemiology and Clinical Features of Adult Patients with Psoriasis in Malaysia: 10-Year Review from the Malaysian Psoriasis Registry (2007-2016), Dermatology research & Practice, 2018:4371471	Nicht E1: andere Population
29.	Morita A, Kotowsky N, Gao R, Shimizu R, Okubo Y et al, 2021, Patient characteristics and burden of disease in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: Results from the Medical Data Vision claims database, Journal of Dermatology, 48(10):1463-1473	Nicht E3: anderes Outcome
30.	Namiki K, Kamata M et al, 2020, Thyroid dysfunction in patients with psoriasis: Higher prevalence of thyroid dysfunction in patients with generalized pustular psoriasis, Journal of Dermatology, 47(2):133-139	Nicht E1: andere Population
31.	Noe MH, Wan MT et al, 2022, Evaluation of a Case Series of Patients With Generalized Pustular Psoriasis in the United States, JAMA Dermatology, 158(1):73-78	Nicht E3: anderes Outcome
32.	Ohata C, Tsuruta N et al, 2022, Clinical characteristics of Japanese pustular psoriasis: A multicenter observational study, Journal of Dermatology, 49(1):142-150	Nicht E3: anderes Outcome
33.	Okubo Y, Kotowsky N et al, 2021, Clinical characteristics and health-care resource utilization in patients with generalized pustular psoriasis using real-world evidence from the Japanese Medical Data Center database, Journal of Dermatology, 48(11):1675-1687	Nicht E3: anderes Outcome
34.	Park BS, Youn JI et al, 1998, Factors influencing psoriasis: an analysis based upon the extent of involvement and clinical type, Journal of Dermatology, 25(2):97-102	Nicht E3: anderes Outcome
35.	Prinz JC, Choon SE et al, 2022, Prevalence, comorbidities and mortality of generalized pustular psoriasis: a literature review. [Review], Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology. 2022 Nov 04,	Nicht E3: anderes Outcome

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
36.	Polat KA, Alpsoy E et al, 2022, Sociodemographic, clinical, laboratory, treatment and prognostic characteristics of 156 generalized pustular psoriasis patients in Turkey: a multicentre case series, Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology, 36(8):1256-1265	Nicht E3: anderes Outcome
37.	Reich K, Augustin M et al, 2022, Generalized pustular psoriasis: overview of the status quo and results of a panel discussion. [Review], Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 20(6):753-771	Nicht E3: anderes Outcome
38.	Roth PE, Grosshans E et al, 1991, [Psoriasis: development and fatal complications]. [Review] [57 refs] [French], Annales de Dermatologie et de Venereologie, 118(2):97-105	Nicht E3: anderes Outcome
39.	Ryan TJ, Baker H et al, 1971, The prognosis of generalized pustular psoriasis, British Journal of Dermatology, 85(5):407-11	Nicht E3: anderes Outcome
40.	Sampogna F, Gisondi P et al, 2004, Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis, British Journal of Dermatology, 151(3):594-9	Nicht E1: andere Population
41.	Shmidt E, Wetter DA et al, 2012, Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010, Journal of the American Academy of Dermatology, 67(5):e179-85	Nicht E3: anderes Outcome
42.	Strober B, Kotowsky N et al, 2021, Unmet Medical Needs in the Treatment and Management of Generalized Pustular Psoriasis Flares: Evidence from a Survey of Corrona Registry Dermatologists, Dermatology And Therapy, 11(2):529-541	Nicht E3: anderes Outcome
43.	Takahashi H, Nakamura K et al, 2011, Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008, Journal of Dermatology, 38(12):1125-9	Nicht E3: anderes Outcome
44.	Takahashi H, Takahashi I et al, 2009, Analysis of psoriatic patients registered in Asahikawa Medical College Hospital from 1983 to 2007, Journal of Dermatology, 36(12):632-7	Nicht E3: anderes Outcome
45.	Takedai T, Yamamoto I et al, 2003, Acute generalized pustular psoriasis presenting with erythroderma associated with shock and acute renal failure, Hawaii Medical Journal, 62(12):278-81	Nicht E3: anderes Outcome
46.	Tay YK, Tham SN et al, 1997, The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases, International Journal of Dermatology, 36(4):266-71	Nicht E3: anderes Outcome
47.	Tosukhowong T, Kiratikanon S et al, 2021, Epidemiology and clinical features of pustular psoriasis: A 15-year retrospective cohort, Journal of Dermatology, 48(12):1931-1935	Nicht E3: anderes Outcome
48.	Tsuruta N, Imafuku S, Western Japan Inflammatory Disease Research Group et al, 2021, Establishment of the Western Japan Psoriasis Registry and first cross-sectional analysis of registered patients, Journal of Dermatology, 48(11):1709-1718	Nicht E1: andere Population
49.	Twelves S, Mostafa A et al, 2019, Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes, Journal of Allergy & Clinical Immunology, 143(3):1021-1026	Nicht E3: anderes Outcome
50.	Uchida H, Kamata M et al, 2022, Impact of the COVID-19 pandemic on biologic treatment in psoriasis patients: A single-center retrospective study in Japan, Journal of Dermatology, 49(6):624-628	Nicht E1: andere Population
51.	Viguier M, Allez M et al, 2004, High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: Evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract, Hepatology, 40(2):452-8	Nicht E3: anderes Outcome

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
52.	Viguiet M, Aubin F et al, 2012, Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors in acute generalized pustular psoriasis, Archives of Dermatology, 148(12):1423-5	Nicht E1: andere Population
53.	Wang S, Xie Z, Shen Z et al, 2019, Serum procalcitonin and C-reactive protein in the evaluation of bacterial infection in generalized pustular psoriasis, Anais Brasileiros de Dermatologia, 94(5):542-548	Nicht E3: anderes Outcome
54.	Weisenseel P, Wilsmann-Theis D et al, 2016, [Pustular psoriasis]. [Review] [German], Hautarzt, 67(6):445-53	Nicht E4: anderer Publikationstyp
55.	Zelickson BD, Muller SA et al, 1991, Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases, Archives of Dermatology, 127(9):1339-45	Nicht E3: anderes Outcome
56.	Zema CL, Valdecantos WC et al, 2022, Understanding Flares in Patients With Generalized Pustular Psoriasis Documented in US Electronic Health Records, JAMA Dermatology, 158(10):1142-1148	Nicht E2: anderes Studiendesign
57.	Zheng J, Chen W et al, 2021, Clinical analysis of generalized pustular psoriasis in Chinese patients: A retrospective study of 110 patients, Journal of Dermatology, 48(9):1336-1342	Nicht E3: anderes Outcome
58.	Zheng M, Jullien D et al, 2022, The Prevalence and Disease Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. [Review], American Journal of Clinical Dermatology. 2022 Jan 21,	Nicht E4: anderer Publikationstyp

Orientierende Recherche nach epidemiologischen Daten zur GPP

Die orientierende Recherche umfasste u. a. eine Handsuche in den Referenzen der identifizierten Volltexte sowie eine Internetrecherche mithilfe von Google Scholar. Zudem sind der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Veröffentlichungen in Form von Conference Abstracts/Postern bekannt, die nicht in der MEDLINE-Datenbank gefunden werden können, welche ebenfalls ergänzt wurden.

Zielpopulation: GPP-Patienten mit einem Schub aus einer GKV-Routinedatenanalyse

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation basiert auf einer GKV-Routinedatenanalyse, die die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub erfasst und diese auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochrechnet (Augustin, 2022).

GKV-Versicherte in der Zielpopulation

Für die Berechnung des Anteils der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung wurden Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abuabara, K., Azfar, R. S., Shin, D. B., Neimann, A. L., Troxel, A. B. & Gelfand, J. M. 2010. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol*, 163(3), 586-92.
2. Arakawa, A., Siewert, K., Stohr, J., Besgen, P., Kim, S. M., Ruhl, G., et al. 2015. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med*, 212(13), 2203-12.
3. Augey, F., Renaudier, P. & Nicolas, J. F. 2006. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol*, 16(6), 669-73.
4. Augustin, M. H., K. 2022. Die Versorgung von Menschen mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) - Eine Routinedatenanalyse einer bundesweit tätigen gesetzlichen Krankenkasse - Zweiter Abschlussbericht.
5. Bachelez, H. 2018. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *Br J Dermatol*, 178(3), 614-8.
6. Bachelez, H., Choon, S.-E., Marrakchi, S., Burden, A. D., Tsai, T.-F., Morita, A., et al. 2019. Inhibition of the interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustular psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 380(10), 981-3.
7. Bachelez, H. 2020. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol*, 100(3), adv00034.
8. Bachelez, H., Choon, S.-E., Marrakchi, S., Burden, A. D., Tsai, T.-F., Morita, A., et al. 2021a. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 385(26), 2431-40.
9. Bachelez, H., Massol, J., de Pouvourville, G., Gloede, T., Medina, P., Esser, D., et al. 2021b. 26591 Characterization of flares in patients with generalized pustular psoriasis - A population-based study from the French National Health Data System database (SNDS). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(3), AB20.
10. Baker, H. & Ryan, T. J. 1968. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol*, 80(12), 771-93.
11. Bassoy, E. Y., Towne, J. E. & Gabay, C. 2018. Regulation and function of interleukin-36 cytokines. *Immunological reviews*, 281(1), 169-78.
12. Baum, P., Visvanathan, S., Garcet, S., Roy, J., Schmid, R., Bossert, S., et al. 2022. Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*, 149(4), 1402-12.
13. Benjegerdes, K. E., Hyde, K., Kivelevitch, D. & Mansouri, B. 2016. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*, 6, 131-44.
14. Berki, D. M., Liu, L., Choon, S. E., David Burden, A., Griffiths, C. E. M., Navarini, A. A., et al. 2015. Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris. *J Invest Dermatol*, 135(12), 2964-70.
15. Boehncke, W. H. & Schön, M. P. 2015. Psoriasis. *Lancet*, 386(9997), 983-94.
16. Boehner, A., Navarini, A. A. & Eyerich, K. 2018. Generalized pustular psoriasis - a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol*, 27(10), 1067-77.
17. Borges-Costa, J., Silva, R., Goncalves, L., Filipe, P., Soares de Almeida, L. & Marques Gomes, M. 2011. Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis: a retrospective study of 34 patients. *Am J Clin Dermatol*, 12(4), 271-6.
18. Bundesgesundheitsministerium (BMG). 2022. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2010 bis 2022. Stand: Juni 2022. Verfügbar unter:

- https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf [Zugriff am: 24.11.2022]
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). 2022. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html [Zugriff am: 02.03.2022]
 20. Burden, A. D., Choon, S. E., Gottlieb, A. B., Navarini, A. A. & Warren, R. B. 2022a. Clinical Disease Measures in Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 23(Suppl 1), 39-50.
 21. Burden, A. D., Mrowietz, U., Skalicky, A. M., Rentz, A. M., Esser, D., Gloede, T., et al. 2022b. Symptom Experience and Content Validity of the Psoriasis Symptom Scale (PSS) in Patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP). *Dermatol Ther (Heidelb)*, 12(6), 1367-81.
 22. Capon, F. 2017. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*, 18(12).
 23. Choon, S. E., Lai, N. M., Mohammad, N. A., Nanu, N. M., Tey, K. E. & Chew, S. F. 2014. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*, 53(6), 676-84.
 24. ClinicalTrials.gov. 2022. NCT03619902. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in Adults With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619902?term=NCT03619902&draw=2&rank=1> [Zugriff am: 23.11.2022]
 25. Crowley, J., Golembesky, A. K., Kotowsky, N., Gao, R., Bohn, R. L., Garry, E. M., et al. 2021. Clinical Characteristics and HealthCare Resource Utilization in Patients With Generalized Pustular Psoriasis: Real-World Evidence From a Large Claims-Based Dataset. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, 6(3), 151-8.
 26. D'Erme, A. M., Wilsmann-Theis, D., Wagenpfeil, J., Hölzel, M., Ferring-Schmitt, S., Sternberg, S., et al. 2015. IL-36 γ (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(4), 1025-32.
 27. DAVA Pharmaceuticals Inc. 2016. METHOTREXATE TABLETS, USP. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/008085s066lbl.pdf [Zugriff am: 24.11.2022]
 28. David, M., Hodak, E. & Lowe, N. J. 1988. Adverse effects of retinoids. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*, 3(4), 273-88.
 29. de Cid, R., Riveira-Munoz, E., Zeeuwen, P. L., Robarge, J., Liao, W., Dannhauser, E. N., et al. 2009. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet*, 41(2), 211-5.
 30. Deutscher Psoriasis Bund e.V. 2022. Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index (DLQI): Fragebogen und Auswertung. Verfügbar unter: https://www.psoriasis-bund.de/fileadmin/images/download/formulare/DLQI-Fragebogen_und_Auswertung.pdf [Zugriff am: 02.08.2022]
 31. Dinarello, C. A. 2019. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 15(10), 612-32.
 32. Duarte, G. V., Esteves de Carvalho, A. V., Romiti, R., Gaspar, A., Gomes de Melo, T., Soares, C. P., et al. 2022. Generalized pustular psoriasis in Brazil: A public claims database study. *JAAD Int*, 6, 61-7.

33. Esteve Pharmaceuticals GmbH. 2021. Fachinformation DAPSON-Fatol[®]. Stand der Information: November 2021.
34. Farahnik, B., Nakamura, M., Singh, R. K., Abrouk, M., Zhu, T. H., Lee, K. M., et al. 2016. The Patient's Guide to Psoriasis Treatment. Part 2: PUVA Phototherapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 6(3), 315-24.
35. Feldman, S. R. K., N.; Gao, R.; Brodovicz, K. G.; Leonardi, C.; Menter, A. 2021. Prevalence of generalized pustular psoriasis in the USA: Results from multiple real-world databases. *Poster at The World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Virtual Meeting, 30 June–03 July 2021*.
36. Finlay, A. Y. & Khan, G. 1994. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*, 19(3), 210-6.
37. Food and Drug Administration (FDA). 2010. Orapred ODT[®] (prednisolone sodium phosphate orally disintegrating tablets). Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021959s004lbl.pdf [Zugriff am: 24.11.2022]
38. Frey, S., Sticht, H., Wilsmann-Theis, D., Gerschutz, A., Wolf, K., Lohr, S., et al. 2020. Rare Loss-of-Function Mutation in SERPINA3 in Generalized Pustular Psoriasis. *J Invest Dermatol*, 140(7), 1451-5 e13.
39. Fujii, A., Ohnishi, H. & Seishima, M. 2018. Generalized Pustular Psoriasis With IL-36 Receptor Antagonist Mutation Successfully Treated With Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis Accompanied by Reduced Serum IL-6 Level. *Ther Apher Dial*, 22(1), 92-3.
40. Fujisawa, T., Murase, K., Okumura, Y., Kanoh, H., Doi, T., Yoshida, S., et al. 2011. Generalized pustular psoriasis successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial*, 15(4), 374-8.
41. Fujisawa, T., Tawada, C., Mizutani, Y., Doi, T., Yoshida, S., Ogura, S., et al. 2014. Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for treatment of palmoplantar pustulosis. *Ther Apher Dial*, 18(3), 238-43.
42. Fujita, H., Terui, T., Hayama, K., Akiyama, M., Ikeda, S., Mabuchi, T., et al. 2018. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*, 45(11), 1235-70.
43. Furue, K., Yamamura, K., Tsuji, G., Mitoma, C., Uchi, H., Nakahara, T., et al. 2018. Highlighting Interleukin-36 Signalling in Plaque Psoriasis and Pustular Psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 98(1), 5-13.
44. Gabay, C. & Towne, J. E. 2015. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. *Journal of leukocyte biology*, 97(4), 645-52.
45. Ganesan, R., Raymond, E. L., Mennerich, D., Woska Jr, J. R., Caviness, G., Grimaldi, C., et al. 2017. Generation and functional characterization of anti-human and anti-mouse IL-36R antagonist monoclonal antibodies. *MAbs*, 9(7), 1143-54.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-241, Spesolimab ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) mit einem akuten Schub. Datum: 28. Oktober.
47. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund). 2022. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 - L40.1 Generalisierte Psoriasis pustulosa,. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/> [Zugriff am: 28.11.2022]

48. Goldfarb, M. T., Ellis, C. N. & Voorhees, J. J. 1987. Short-term and long-term considerations in the management of psoriasis with retinoids. *Dermatologica*, 175 Suppl 1, 100-6.
49. Gooderham, M. J., Van Voorhees, A. S. & Lebwohl, M. G. 2019. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 15(9), 907-19.
50. Haskamp, S., Bruns, H., Hahn, M., Hoffmann, M., Gregor, A., Lohr, S., et al. 2020. Myeloperoxidase Modulates Inflammation in Generalized Pustular Psoriasis and Additional Rare Pustular Skin Diseases. *Am J Hum Genet*, 107(3), 527-38.
51. Hoegler, K. M., John, A. M., Handler, M. Z. & Schwartz, R. A. 2018. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32(10), 1645-51.
52. ICN Pharmaceutical, I. 1998. 8-MOP CAPSULES (METHOXSALEN CAPSULES, USP, 10 MG). Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/09048slr037_methoxsale_n_lbl.pdf [Zugriff am: 24.11.2022]
53. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). 2022. Hauptdiagnose L40.1 Generalisierte Psoriasis pustulosa - Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2021. *InEK DatenBrowser* [Online]. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/DRG202201> [Zugriff am: 28.11.2022]
54. Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP). 2021. Bericht 2018 - 2020. Forschung, Lehre, Versorgung. Verfügbar unter: [https://www.uke.de/dateien/institute/versorgungsforschung-in-der-dermatologie-und-bei-pflegeberufen-\(ivdp\)/jahresberichte/ivdp-jahresbericht-2018_2020.pdf](https://www.uke.de/dateien/institute/versorgungsforschung-in-der-dermatologie-und-bei-pflegeberufen-(ivdp)/jahresberichte/ivdp-jahresbericht-2018_2020.pdf) [Zugriff am: 30.08.2022]
55. Iznardo, H. & Puig, L. 2021. Exploring the Role of IL-36 Cytokines as a New Target in Psoriatic Disease. *Int J Mol Sci*, 22(9).
56. Johnston, A., Xing, X., Wolterink, L., Barnes, D. H., Yin, Z., Reingold, L., et al. 2017. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(1), 109-20.
57. Jordan, C. T., Cao, L., Roberson, E. D., Duan, S., Helms, C. A., Nair, R. P., et al. 2012. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet*, 90(5), 796-808.
58. Kharawala, S., Golembesky, A. K., Bohn, R. L. & Esser, D. 2020. The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psoriasis: a structured review. *Expert Rev Clin Immunol*, 16(3), 239-52.
59. Kim, B. R., Ohn, J., Choi, C. W. & Youn, S. W. 2017. Methotrexate in a Real-World Psoriasis Treatment: Is It Really a Dangerous Medication for All? *Ann Dermatol*, 29(3), 346-8.
60. Komine, M. & Morita, A. 2021. Generalized pustular psoriasis: current management status and unmet medical needs in Japan. *Expert Rev Clin Immunol*, 17(9), 1015-27.
61. Kotowsky, N., Gao, R., Singer, D., Garry, E. & Golembesky, A. 2020. PRO29 Healthcare Resource Utilization (HCRU) in Patients with Generalized Pustular Psoriasis (gpp): A Claims Database Study. *Value in Health*, 23(Suppl 1), S333-4.
62. Kromer, C., Loewe, E., Schaarschmidt, M. L., Pinter, A., Gerdes, S., Herr, R., et al. 2021. Drug survival in the treatment of generalized pustular psoriasis: A retrospective multicenter study. *Dermatol Ther*, 34(2), e14814.

63. Kubota, K., Kamijima, Y., Sato, T., Ooba, N., Koide, D., Iizuka, H., et al. 2015. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ open*, 5(1), e006450.
64. Langley, R. G., Krueger, G. G. & Griffiths, C. E. 2005. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*, 64 Suppl 2, ii18-23; discussion ii4-5.
65. Lebwohl, M., Medeiros, R. A., Mackey, R. H., Harrold, L. R., Valdecantos, W. C., Flack, M., et al. 2022. The Disease Burden of Generalized Pustular Psoriasis: Real-World Evidence From CorEvitas' Psoriasis Registry. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, 7(2), 71-8.
66. Lee, J. Y., Kang, S., Park, J. S. & Jo, S. J. 2017. Prevalence of Psoriasis in Korea: A Population-Based Epidemiological Study Using the Korean National Health Insurance Database. *Ann Dermatol*, 29(6), 761-7.
67. Li, L., You, J., Fu, X., Wang, Z., Sun, Y., Liu, H., et al. 2019. Variants of CARD14 are predisposing factors for generalized pustular psoriasis (GPP) with psoriasis vulgaris but not for GPP alone in a Chinese population. *Br J Dermatol*, 180(2), 425-6.
68. Li, Z., Yang, Q. & Wang, S. 2018. Genetic polymorphism of IL36RN in Han patients with generalized pustular psoriasis in Sichuan region of China: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 97(31), e11741.
69. Liang, Y., Sarkar, M. K., Tsoi, L. C. & Gudjonsson, J. E. 2017a. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol*, 49, 1-8.
70. Liang, Y., Xing, X., Beamer, M. A., Swindell, W. R., Sarkar, M. K., Roberts, L. W., et al. 2017b. Six-transmembrane epithelial antigens of the prostate comprise a novel inflammatory nexus in patients with pustular skin disorders. *J Allergy Clin Immunol*, 139(4), 1217-27.
71. Liu, Z. J., Tian, Y. T., Shi, B. Y., Zhou, Y. & Jia, X. S. 2020. Association between mutation of interleukin 36 receptor antagonist and generalized pustular psoriasis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 99(45), e23068.
72. Löfvendahl, S., Norlin, J. M. & Schmitt-Egenolf, M. 2022. Prevalence and incidence of generalized pustular psoriasis in Sweden: a population-based register study. *British Journal of Dermatology*, n/a(n/a).
73. Lowes, M. A., Suarez-Farinas, M. & Krueger, J. G. 2014. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*, 32, 227-55.
74. Ly, K., Beck, K. M., Smith, M. P., Thibodeaux, Q. & Bhutani, T. 2019. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis (Auckl)*, 9, 37-42.
75. Mahil, S. K., Twelves, S., Farkas, K., Setta-Kaffetzi, N., Burden, A. D., Gach, J. E., et al. 2016. AP1S3 Mutations Cause Skin Autoinflammation by Disrupting Keratinocyte Autophagy and Up-Regulating IL-36 Production. *J Invest Dermatol*, 136(11), 2251-9.
76. Marrakchi, S., Guigue, P., Renshaw, B. R., Puel, A., Pei, X.-Y., Fraitag, S., et al. 2011. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 365(7), 620-8.
77. Menter, A., Gottlieb, A., Feldman, S. R., Van Voorhees, A. S., Leonardi, C. L., Gordon, K. B., et al. 2008. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*, 58(5), 826-50.
78. Menter, A., Strober, B. E., Kaplan, D. H., Kivelevitch, D., Prater, E. F., Stoff, B., 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.

79. Menter, A., Gelfand, J. M., Connor, C., Armstrong, A. W., Cordoro, K. M., Davis, D. M. R., et al. 2020. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*, 82(6), 1445-86.
80. Merck Serono GmbH. 2022. Fachinformation Decortin® Tabletten. Stand der Information: Februar 2022.
81. mibe GmbH Arzneimittel. 2021. Fachinformation Prednisolon JENAPHARM®. Stand der Information: Oktober 2021.
82. Mizutani, Y., Fujii, K., Kawamura, M., Inoue, M., Mizutani, Y. H., Matsuyama, K., et al. 2020. Intensive granulocyte and monocyte adsorption apheresis for generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*, 47(11), 1326-9.
83. Montero-Vilchez, T., Grau-Perez, M. & Garcia-Doval, I. 2022. Epidemiology and Geographic Distribution of Generalized Pustular Psoriasis in Spain: A National Population-Based Study of Hospital Admissions from 2016 to 2020. *Actas Dermosifiliogr*.
84. Morita, A., Kotowsky, N., Gao, R., Shimizu, R. & Okubo, Y. 2021. Patient characteristics and burden of disease in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: Results from the Medical Data Vision claims database. *The Journal of Dermatology*, 48(10), 1463-73.
85. Mössner, R., Wilsmann-Theis, D., Oji, V., Gkogkolou, P., Lohr, S., Schulz, P., et al. 2018. The genetic basis for most patients with pustular skin disease remains elusive. *Br J Dermatol*, 178(3), 740-8.
86. Navarini, A. A., Burden, A. D., Capon, F., Mrowietz, U., Puig, L., Koks, S., et al. 2017. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(11), 1792-9.
87. Novartis Pharmaceuticals Corp. 2021. NEORAL® Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules, USP) MODIFIED. Verfügbar unter: <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/neoral.pdf> [Zugriff am: 24.11.2022]
88. Ohkawara, A., Yasuda, H., Kobayashi, H., Inaba, Y., Ogawa, H., Hashimoto, I., et al. 1996. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol*, 76(1), 68-71.
89. Onoufriadis, A., Simpson, M. A., Pink, A. E., Di Meglio, P., Smith, C. H., Pullabhatla, V., et al. 2011. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *The American Journal of Human Genetics*, 89(3), 432-7.
90. Pfaff, C. M., Marquardt, Y., Fietkau, K., Baron, J. M. & Luscher, B. 2017. The psoriasis-associated IL-17A induces and cooperates with IL-36 cytokines to control keratinocyte differentiation and function. *Scientific reports*, 7(1), 15631.
91. Pfohler, C., Muller, C. S. & Vogt, T. 2013. Psoriasis vulgaris and psoriasis pustulosa - epidemiology, quality of life, comorbidities and treatment. *Curr Rheumatol Rev*, 9(1), 2-7.
92. Ramamoorthy, S. & Cidlowski, J. A. 2016. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am*, 42(1), 15-31, vii.
93. Raychaudhuri, S. K., Maverakis, E. & Raychaudhuri, S. P. 2014. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*, 13(4-5), 490-5.
94. Reich, K., Augustin, M., Gerdes, S., Ghoreschi, K., Kokolakis, G., Mößner, R., et al. 2022. Generalized pustular psoriasis: overview of the status quo and results of a panel

- discussion. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 20(6), 753-71.
95. Reisner, D. V., Johnsson, F. D., Kotowsky, N., Brunette, S., Valdecantos, W. & Eyerich, K. 2022. Impact of Generalized Pustular Psoriasis from the Perspective of People Living with the Condition: Results of an Online Survey. *Am J Clin Dermatol*, 23(Suppl 1), 65-71.
 96. Rendon, A. & Schäkel, K. 2019. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*, 20(6).
 97. Riveira-Munoz, E., He, S. M., Escaramis, G., Stuart, P. E., Huffmeier, U., Lee, C., et al. 2011. Meta-analysis confirms the LCE3C_LCE3B deletion as a risk factor for psoriasis in several ethnic groups and finds interaction with HLA-Cw6. *J Invest Dermatol*, 131(5), 1105-9.
 98. Robinson, A., Van Voorhees, A. S., Hsu, S., Korman, N. J., Lebwohl, M. G., Bebo, B. F., Jr., et al. 2012. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*, 67(2), 279-88.
 99. Ryan, T. J. & Baker, H. 1971. The prognosis of generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol*, 85(5), 407-11.
 100. Sampogna, F., Tabolli, S., Soderfeldt, B., Axtelius, B., Aparo, U., Abeni, D., et al. 2006. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36. *Br J Dermatol*, 154(5), 844-9.
 101. Schäfer, I., Rustenbach, S. J., Radtke, M., Augustin, J., Glaeske, G. & Augustin, M. 2011. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. *Gesundheitswesen*, 73(05), 308-13.
 102. Schön, M. P. & Erpenbeck, L. 2018. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front Immunol*, 9, 1323.
 103. Setta-Kaffetzi, N., Simpson, M. A., Navarini, A. A., Patel, V. M., Lu, H. C., Allen, M. H., et al. 2014. AP1S3 mutations are associated with pustular psoriasis and impaired Toll-like receptor 3 trafficking. *Am J Hum Genet*, 94(5), 790-7.
 104. Shah, M., Al Aboud, D. M., Crane, J. S. & Kumar, S. 2021. Pustular Psoriasis. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537002/> [Zugriff am: 15.03.2022]
 105. Skalicky, A., Rentz, A., Esser, D., Thoma, C. & Gloede, T. 2020. PRO89 Symptom Experience of Patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) *Value in Health*, 23(Suppl 1), S345.
 106. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2022. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. Stand 30.06.2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html> [Zugriff am: 24.11.2022]
 107. Stern, R. S., Liebman, E. J. & Vakeva, L. 1998. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst*, 90(17), 1278-84.
 108. Strober, B., Lebwohl, M., Kotowsky, N., Medeiros, R., Mackey, R., Harrold, L., et al. 2020. Flare characteristics of generalized pustular psoriasis in North America: survey results from dermatologists in the Corrona Psoriasis Registry. 29. EADV-Kongress (virtuell) vom 29.-30. Oktober 2020. P0748

109. Strober, B., Kotowsky, N., Medeiros, R., Mackey, R. H., Harrold, L. R., Valdecantos, W. C., et al. 2021. Unmet Medical Needs in the Treatment and Management of Generalized Pustular Psoriasis Flares: Evidence from a Survey of Corrona Registry Dermatologists. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 11(2), 529-41.
110. Sugiura, K., Takemoto, A., Yamaguchi, M., Takahashi, H., Shoda, Y., Mitsuma, T., et al. 2013. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol*, 133(11), 2514-21.
111. Sugiura, K. 2014. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci*, 74(3), 187-92.
112. Sugiura, K., Muto, M. & Akiyama, M. 2014. CARD14 c.526G>C (p.Asp176His) is a significant risk factor for generalized pustular psoriasis with psoriasis vulgaris in the Japanese cohort. *J Invest Dermatol*, 134(6), 1755-7.
113. Takeichi, T. & Akiyama, M. 2020. Generalized Pustular Psoriasis: Clinical Management and Update on Autoinflammatory Aspects. *Am J Clin Dermatol*, 21(2), 227-36.
114. Tay, Y. K. & Tham, S. N. 1997. The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases. *Int J Dermatol*, 36(4), 266-71.
115. Twelves, S., Mostafa, A., Dand, N., Burri, E., Farkas, K., Wilson, R., et al. 2019. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol*, 143(3), 1021-6.
116. Umezawa, Y., Ozawa, A., Kawasima, T., Shimizu, H., Terui, T., Tagami, H., et al. 2003. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res*, 295 Suppl 1, S43-54.
117. Varman, K. M., Namias, N., Schulman, C. I. & Pizano, L. R. 2014. Acute generalized pustular psoriasis, von Zumbusch type, treated in the burn unit. A review of clinical features and new therapeutics. *Burns*, 40(4), e35-9.
118. Vergnano, M., Mockenhaupt, M., Benzian-Olsson, N., Paulmann, M., Gryns, K., Mahil, S. K., et al. 2021. Loss-of-function myeloperoxidase mutations are associated with increased neutrophil counts and pustular skin disease. *Am J Hum Genet*, 108(4), 757.
119. Weisenseel, P., Wilsmann-Theis, D., Kahl, C., Reich, K. & Mössner, R. 2016. Pustulöse Psoriasis. *Hautarzt*, 67, 445-53.
120. Zelickson, B. D. & Muller, S. A. 1991. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol*, 127(9), 1339-45.
121. Zhang, P. & Wu, M. X. 2018. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*, 33(1), 173-80.
122. Zhou, J., Luo, Q., Cheng, Y., Wen, X. & Liu, J. 2021. An update on genetic basis of generalized pustular psoriasis (Review). *Int J Mol Med*, 47(6), 1-12.
123. Zhou, L. L., Georgakopoulos, J. R., Ighani, A. & Yeung, J. 2018. Systemic Monotherapy Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*, 22(6), 591-601.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-27 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-15 bis Tabelle 3-27 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Spesolimab (SPEVIGO [®])	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	Einmalgabe, i. v.	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Systemische Glukokortikoide				
Prednison (z. B. Decortin [®] Tabletten)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	1 × täglich ^b , per os	1	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon (z. B. Decortin [®] H Tabletten)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	1 × täglich ^b , per os	1	Patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Aufgrund der hohen Variabilität des Auftretens von Schüben bei Patientinnen und Patienten mit GPP ist eine Darstellung nach Anzahl an Behandlungen pro Jahr nicht adäquat. Der dargestellte Behandlungsmodus bezieht sich daher auf eine einzelne Schubbehandlung.</p> <p>b: Die gesamte Tagesdosis von Prednison (z. B. Decortin[®] Tabletten) oder Prednisolon (z. B. Decortin[®] H Tabletten) wird im Allgemeinen einmal täglich als Tabletten eingenommen, bei hohen Tagesdosen sind auch 2-4 und bei mittleren Tagesdosen 2-3 Einzelgaben täglich möglich (Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b).</p> <p>GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; i. v.: intravenös</p> <p>Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Aufgrund der hohen Variabilität des Auftretens von Schüben bei Patientinnen und Patienten mit GPP können im Folgenden keine adäquaten Angaben für die Jahresbehandlung gemacht werden, es kann lediglich die Behandlung eines einzelnen Schubes betrachtet werden.

zbAM

Die Bezeichnung der Population ergibt sich aus der Fachinformation des zbAM Spesolimab (SPEVIGO[®]). Diese umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022a).

Laut Fachinformation wird Spesolimab (SPEVIGO[®]) im Falle eines GPP-Schubes einmalig intravenös (i. v.) als Monotherapie gegeben. Bei persistierender Schubsymptomatik kann eine

Woche nach der initialen Dosis eine weitere verabreicht werden (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022a).

zVT

Für die GPP sind die systemischen Glukokortikoide Prednison (z. B. Decortin® Tabletten) sowie Prednisolon (z. B. Decortin® H Tabletten) in der oralen Verabreichung zugelassen (Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b). Für diese Wirkstoffe stehen Präparate verschiedener Hersteller zur Verfügung. Die Angaben aus den Fachinformationen beziehen sich beispielhaft auf jeweils einen Vertreter der beiden in Tabelle 3-23 aufgeführten Wirkstoffe.

Laut den jeweiligen Fachinformationen wird die gesamte Tagesdosis von Prednison (z. B. Decortin® Tabletten) und Prednisolon (z. B. Decortin® H Tabletten) im Allgemeinen einmal täglich als Tabletten eingenommen, bei hohen Tagesdosen sind auch 2-4 und bei mittleren Tagesdosen 2-3 Einzelgaben täglich möglich (Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b). In den jeweiligen Fachinformationen werden keine Empfehlungen zu der Dauer der Behandlung pro Schub angegeben (Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b). Daher wird die Behandlungsdauer je Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden als patientenindividuell unterschiedlich angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Spesolimab (SPEVIGO®)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	Einmalgabe, i. v.	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Systemische Glukokortikoide			
Prednison (z. B. Decortin® Tabletten)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	1 × täglich ^b , per os	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon (z. B. Decortin® H Tabletten)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	1 × täglich ^b , per os	Patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Aufgrund der hohen Variabilität des Auftretens von Schüben bei Patientinnen und Patienten mit GPP ist eine Darstellung nach Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr nicht adäquat. Die dargestellten Behandlungstage pro Jahr beziehen sich daher auf eine einzelne Schubbehandlung.</p> <p>b: Die gesamte Tagesdosis von Prednison (z. B. Decortin® Tabletten) oder Prednisolon (z. B. Decortin® H Tabletten) wird im Allgemeinen einmal täglich als Tabletten eingenommen, bei hohen Tagesdosen sind auch 2-4 und bei mittleren Tagesdosen 2-3 Einzelgaben täglich möglich.</p> <p>GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; i. v.: intravenös</p> <p>Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b)</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Spesolimab (SPEVIGO®)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	1 ^a	900 mg	900 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Systemische Glukokortikoide^b				
Prednison (z. B. Decortin® Tabletten)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich Niedrige Dosierung: 10-40 mg pro Tag Mittlere Dosierung: 40-80 mg pro Tag Hohe Dosierung: 80-100 (250) ^c mg pro Tag	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon (z. B. Decortin® H Tabletten)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich Niedrige Dosierung: 10-40 mg pro Tag Mittlere Dosierung: 40-80 mg pro Tag Hohe Dosierung: 80-100 (250) ^c mg pro Tag	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Aufgrund der hohen Variabilität des Auftretens von Schüben bei Patientinnen und Patienten mit GPP ist eine Darstellung nach Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr sowie Jahresverbrauch nicht adäquat. Die dargestellten Behandlungstage pro Jahr sowie der Jahresverbrauch beziehen sich daher auf eine einzelne Schubbehandlung.				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
<p>b: Die gesamte Tagesdosis von Prednison (z. B. Decortin[®] Tabletten) oder Prednisolon (z. B. Decortin[®] H Tabletten) wird im Allgemeinen einmal täglich als Tabletten eingenommen, bei hohen Tagesdosen sind auch 2-4 und bei mittleren Tagesdosen 2-3 Einzelgaben täglich möglich (Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b).</p> <p>c: In Einzelfällen ist eine Dosis von bis zu 250 mg pro Tag für eine kurze Behandlungsdauer angezeigt (Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b).</p> <p>GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis</p> <p>Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

zbAM

Die empfohlene Dosis von Spesolimab (SPEVIGO[®]) bei einem GPP-Schub beträgt laut Fachinformation einmalig 900 mg i. v. Für die Herstellung der 900 mg Infusionslösung werden zwei 10 ml Durchstechflaschen à 7,5 ml entsprechend 450 mg Spesolimab benötigt. Diese 15 ml Spesolimab-Lösung werden zur i. v.-Gabe mit 85 ml einer vorbereiteten 0,9%-igen Kochsalzlösung eines 100-ml-Fertig-Infusionsbeutels gemischt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022a).

zVT

Für Patientinnen und Patienten mit einem GPP-Schub, die mit Prednison (Decortin[®] Tabletten) oder Prednisolon (Decortin[®] H Tabletten) behandelt werden, ist die Therapiedosis patientenindividuell unterschiedlich, da sie u. a. vom individuellen Ansprechen der Patientin bzw. des Patienten abhängt (Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b). Für Erwachsene wird gemäß Fachinformation eine niedrige Dosis von 10-40 mg, eine mittlere Dosierung von 40-80 mg und eine hohe Dosierung von 80-100 mg, in Einzelfällen bis zu 250 mg, oral pro Tag empfohlen (Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b).

Hohe und höchste Dosen, die nur über wenige Tage gegeben wurden, können in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und dem klinischen Ansprechen ohne Ausschleichen abgesetzt werden (Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b). Die initiale hohe Dosis kann anderenfalls nach Eintritt der klinisch erwünschten Wirkung schrittweise reduziert werden

(Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b). Es wird empfohlen, diese zuerst in etwas größeren Schritten und dann ab ca. 30 mg pro Tag in kleineren Stufen über einen jeweils längeren Zeitraum zu reduzieren (Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b). Die Dauer des Ausschleichens ist patientenindividuell. Die Bezifferung des Jahresverbrauchs ist aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Therapiedosis sowie der hohen Variabilität des Auftretens von Schüben bei Patientinnen und Patienten mit GPP (siehe Abschnitt 3.3.1) nicht adäquat.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Spesolimab (SPEVIGO®)		
<i>Ambulant</i>		
SPEVIGO®	23.713,63 € (SPEVIGO 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2x7,5mg, PZN 17853735)	21.395,63 € (2,00 € ^b , 2.316,00 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Stationär</i>		
SPEVIGO®	22.967,00 € (19.300,00 € ^d + 19% MwSt.) (SPEVIGO 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2x7,5mL, PZN 17853735)	22.967,00 € ^e (19.300,00 € ^d + 19% MwSt.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Systemische Glukokortikoide^f		
<i>Ambulant</i>		
Prednison		
10 mg	21,19 € (PREDNISON 10 mg GALEN Tabletten, N3, 100 Stück, PZN 11518970)	19,42 € (1,77 € ^b)
20 mg	29,25 € (z. B. DECORTIN 20 mg Tabletten, N3, 100 Stück, PZN 04689895)	27,22 € (1,77 € ^b ; 0,26 € ^g)
50 mg	68,02 € (z. B. DECORTIN 50 mg Tabletten, N2, 50 Stück, PZN 00262846)	61,76 € (1,77 € ^b ; 4,49 € ^g)
Prednisolon		
10 mg	17,78 € (z. B. DECORTIN H 10 mg Tabletten, N3, 100 Stück, PZN 02471436)	15,65 € (1,77 € ^b ; 0,36 € ^c)
20 mg	21,59 € (DECORTIN H 20 mg Tabletten, N3, 100 Stück, PZN 03740068)	19,33 € (1,77 € ^b ; 0,49 € ^c)
50 mg	31,40 € (z. B. DECORTIN H 50 mg Tabletten, N3, 50 Stück, PZN 00263113)	28,06 € (1,77 € ^b ; 1,57 € ^c)
<i>Stationär</i>		
Prednison		
10 mg	11,55 € (9,71 € ^d + 19% MwSt.) (PREDNISON 10 mg GALEN Tabletten, N3, 100 Stück, PZN 11518970)	11,55 € (9,71 € + 19% MwSt.) ^e
20 mg	16,91 € (14,21 € ^d + 19% MwSt.) (z. B. DECORTIN 20 mg Tabletten, N3, 100 Stück, PZN 04689895)	16,91 € (14,21 € + 19% MwSt.) ^e

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
50 mg	53,41 € (44,88 € ^d + 19% MwSt.) (z. B. DECORTIN 50 mg Tabletten, N2, 50 Stück, PZN 00262846)	53,41 € (44,88 € + 19% MwSt.) ^e
Prednisolon		
10 mg	6,12 € (5,14 € ^d + 19% MwSt.) (z. B. DECORTIN H 10 mg Tabletten, N3, 100 Stück, PZN 02471436)	6,12 € (5,14 € + 19% MwSt.) ^e
20 mg	9,70 € (8,15 € ^d + 19% MwSt.) (DECORTIN H 20 mg Tabletten, N3, 100 Stück, PZN 03740068)	9,70 € (8,15 € + 19% MwSt.) ^e
50 mg	18,94 € (15,92 € ^d + 19% MwSt.) (z. B. DECORTIN H 50 mg Tabletten, N3, 50 Stück, PZN 00263113)	18,94 € (15,92 € + 19% MwSt.) ^e
<p>a: Für Spesolimab unter Berücksichtigung des Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung vom 07.11.2022 b: Apothekenrabatt nach § 130 Absatz 1 bzw. 1a SGB V c: Herstellerrabatt für verschreibungspflichtige Arzneimittel nach § 130a Absatz 1b SGB V d: APU/HAP e: Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte fallen im stationären Bereich nicht an. f: Festbetrag (Stufe I) g: Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V Lauer-Taxe-Stand: 15.11.2022 APU/HAP: Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer/Herstellerabgabepreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MwSt.: Mehrwertsteuer; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022b)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlung eines Schubes erfolgt in der Regel stationär, eine ambulante Gabe von Spesolimab ist aber insbesondere durch den schnellen Wirkeintritt nicht ausgeschlossen. Die Angaben in Tabelle 3-23 beziehen sich daher auf anfallende Kosten zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen sowohl im ambulanten wie auch im stationären Sektor. Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.11.2022. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Die vorliegenden Angaben für die Berechnung der ambulanten Kosten stellen den Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK, inkl. 19% Mehrwertsteuer [MwSt.]) für das zbAM Spesolimab bzw. die Festbeträge für die zVT der systemischen Glukokortikoide Prednison

(z. B. Decortin[®] Tabletten) sowie Prednisolon (z. B. Decortin[®] H Tabletten) dar abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1, 1a und 1b SGB V auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt.
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Die Kosten pro Packung für den stationären Bereich basieren auf dem Preis pro Klinikpackung entsprechend dem Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer/Herstellerabgabepreis (APU/HAP). Hinzugerechnet wurde der MwSt.-Aufschlag von 19%. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte fallen im stationären Bereich nicht an, weshalb diese vom APU/HAP nicht abgezogen wurden.

zbAM

Spesolimab hat ein festes Dosierungsschema von 900 mg je intravenöser Infusion. Die verfügbare Packung besteht aus zwei Durchstechflaschen zu je 450 mg.

zVT

Da die verschiedenen verfügbaren Wirkstärken von Prednison und Prednisolon je nach patientenindividuellem Dosierungsschema (Tabelle 3-22) kombiniert werden können, wurden die marktzugänglichen Wirkstärken für den stationären sowie für den ambulanten Bereich je Wirkstoff dargestellt. Dabei wurde auf die Darstellung von Wirkstärken unter 10 mg verzichtet, da die Dosisspanne von 10 bis 100 (250) mg reicht.

Für die Darstellung der ambulanten Kosten wurden die Festbeträge der Wirkstoffe in der jeweiligen Dosierung gewählt. Bei der Auswahl der Prednison- bzw. Prednisolon-Präparate wurden nur die Präparate berücksichtigt, bei denen der Taxe-VK dem Festbetrags-Preis entspricht. War dies nicht der Fall, wurde unter den restlichen Präparaten die wirtschaftlichste Packung gewählt. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die jeweils größte verfügbare Packungsgröße mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Lauer-Taxe gewählt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Spesolimab (SPEVIGO®)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	Quantitative Bestimmung einer <i>in vitro</i> Interferon- γ Freisetzung	1	1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Systemische Glukokortikoide				
Prednison	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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 ^a
(z. B. Decortin [®] Tabletten)				
Prednisolon (z. B. Decortin [®] H Tabletten)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	-	-	-

a: Aufgrund der hohen Variabilität des Auftretens von Schüben bei Patientinnen und Patienten mit GPP ist eine Darstellung nach Anzahl an zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Jahr nicht adäquat. Die dargestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Jahr beziehen sich daher auf eine einzelne Schubbehandlung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

zbAM

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Vor Beginn der Behandlung mit Spesolimab sind die Patientinnen und Patienten auf eine Tuberkulose (Tbc)-Infektion zu untersuchen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022a). Hierfür werden eine quantitative Bestimmung einer *in vitro* Interferon- γ Freisetzung nach *ex vivo* Stimulation mit Antigenen spezifisch für Myobacterium tuberculosis-complex durchgeführt.

Bei der Anwendung von Spesolimab im ambulanten Bereich erfolgt für die Herstellung der parenteralen Lösung durch eine Apotheke eine gesonderte Vergütung entsprechend der Hilfstaxe.

zVT

Bei Anwendung der zVT sind keine regelhaften, zusätzlichen GKV-Leistungen entsprechend der jeweiligen Fachinformationen bei Anwendung der Arzneimittel nötig (Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<i>ambulant</i>	
Quantitative Bestimmung einer <i>in vitro</i> Interferon- γ Freisetzung (GOP 32670)	58,00 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2)	71,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition Quellen: (GKV Spitzenverband, 2022; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2022)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

zbAM

Die Kosten zur Tuberkulosebeurteilung im ambulanten Bereich wurde dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab in der Fassung vom 30. September 2022 (Stand: 4. Quartal 2022) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2022). Die Kosten fallen einmalig je Schub an.

Bei der Anwendung von Spesolimab im ambulanten Bereich fallen regelhaft je Behandlung die Kosten für die Herstellung der parenteralen Lösung durch eine Apotheke an. Die Kosten berechnen sich nach der Hilfstaxe (GKV Spitzenverband, 2022) und fallen folglich einmal pro Schub an.

Im Falle einer stationären Versorgung sind die Kosten dieser Aufwendungen über die DRG-Fallpauschale abgegolten und können nicht gesondert ausgewiesen werden.

zVT

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Spesolimab (SPEVIGO®)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	<i>ambulant</i>	
		Quantitative Bestimmung einer <i>in vitro</i> Interferon- γ Freisetzung (GOP 32670)	58,00 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2)	71,00 €
		<i>stationär</i>	
		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Systemische Glukokortikoide			
Prednison (z. B. Decortin® Tabletten)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	-	-
Prednisolon (z. B. Decortin® H Tabletten)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	-	-
a: Aufgrund der hohen Variabilität des Auftretens von Schüben bei Patientinnen und Patienten mit GPP ist eine Darstellung nach Zusatzkosten pro Jahr nicht adäquat. Die dargestellten Zusatzkosten pro Jahr beziehen sich daher auf eine einzelne Schubbehandlung.			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>ambulant</i>					
Spesolimab (SPEVIGO®)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	21.395,63 €	58,00 €	71,00 €	21.524,63 €
<i>stationär</i>					
Spesolimab (SPEVIGO®)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	22.967,00 €	-	-	22.967,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Systemische Glukokortikoide					
<i>ambulant/stationär</i>					
Prednison (z. B. Decortin® Tabletten)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	Patienten-individuell unterschiedlich	-	-	Patienten-individuell unterschiedlich
Prednisolon (z. B. Decortin® H Tabletten)	Erwachsene Patienten mit GPP-Schüben	Patienten-individuell unterschiedlich	-	-	Patienten-individuell unterschiedlich
a: Aufgrund der hohen Variabilität des Auftretens von Schüben bei Patientinnen und Patienten mit GPP ist eine Darstellung nach Therapiekosten pro Jahr nicht adäquat. Die dargestellten Therapiekosten pro Jahr beziehen sich daher auf eine einzelne Schubbehandlung.					
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis					

zbAM

Die Berechnungen zu den Behandlungskosten eines Schubes mit Spesolimab wurden zusätzlich als Excel-Datei hinterlegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022b). Weitere Berechnungen im Kontext der oben beschriebenen Kosten liegen nicht vor.

zVT

Da für die Behandlung mit den systemischen Glukokortikoiden Prednison sowie Prednisolon der Verbrauch pro Gabe, die Behandlungsdauer je Behandlung wie auch die Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-20, Tabelle 3-22) patientenindividuell sind, werden die Jahrestherapiekosten für die zVT als patientenindividuell angegeben.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Spesolimab (SPEVIGO®) ist zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit GPP-Schüben angezeigt.

Mit den in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation für das Jahr 2022 auf 171-374 Patientinnen und Patienten geschätzt. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargelegt, sind diese Zahlen mit Unsicherheiten behaftet.

Für die Patientinnen und Patienten, die prinzipiell für die Behandlung mit Spesolimab infrage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Aus diesem Grund ist eine quantitative Einschätzung der zukünftigen Versorgungsanteile von Spesolimab im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit nicht adäquat möglich.

Kontraindikationen

Spesolimab ist bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Tbc kontraindiziert.

Therapieabbrüche

Die zu erwartende Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen orientiert sich an den Ergebnissen der Studie EFFISAYIL® 1. Da hier im Studienverlauf keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auftraten, wird von einer sehr geringen Abbruchrate unter Spesolimab (SPEVIGO®) ausgegangen.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen, die zu einer Bevorzugung der vorhandenen Therapieoptionen führen würden, sind nicht bekannt.

Unterscheidung nach ambulantem oder stationärem Einsatz

BI geht davon aus, dass die Behandlung mit Spesolimab überwiegend stationär erfolgen wird. Ob und in welchem Ausmaß sich durch die schnelle Wirkung und hohe Wirksamkeit von Spesolimab eine ambulante Behandlung ergeben könnte, lässt sich zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht bestimmen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist davon auszugehen, dass nicht alle Schübe direkt ausschließlich mit Spesolimab behandelt werden. Eine genauere Quantifizierung ist auf der vorhandenen Datenbasis nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1) und zum Verbrauch (Abschnitt 3.3.2) basieren auf der aktuellen Fachinformation des zbAM Spesolimab (SPEVIGO®) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022a) sowie der zVT Prednison (z. B. Decortin® Tabletten) und Prednisolon (z. B. Decortin® H Tabletten) (Merck Serono GmbH, 2022a; Merck Serono GmbH, 2022b).

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten (Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5) ist der Lauer-Taxe-Stand vom 15.11.2022. Es wurden die gesetzlichen Rabatte berücksichtigt.

Die Berechnung der Therapiekosten erfolgte in Excel (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022b).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2022a. Fachinformation Spesolimab (SPEVIGO®). Stand der Information: Dezember 2022.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2022b. Kostenberechnung für Modul 3A - Spesolimab.
3. GKV Spitzenverband. 2022. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 15. Februar 2022.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2022. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2022.
5. Merck Serono GmbH. 2022a. Fachinformation Decortin® Tabletten. Stand der Information: Februar 2022.
6. Merck Serono GmbH. 2022b. Fachinformation Decortin® H Tabletten. Stand der Information: Februar 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation von Spesolimab (SPEVIGO®) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit entzündlichen Hauterkrankungen haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Einmalgabe von 900 mg (entspricht 2 Durchstechflaschen zu je 450 mg), verabreicht als intravenöse Infusion.

Bei persistierender Schubsymptomatik können 1 Woche nach der initialen Dosis weitere 900 mg verabreicht werden.

Die klinischen Daten zur Behandlung nachfolgender Schübe sind sehr begrenzt (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).

Klinische Daten zur gleichzeitigen Anwendung anderer GPP-Behandlungen mit Spesolimab sind begrenzt. Spesolimab darf nicht in Kombination mit anderen GPP-Behandlungen, wie systemische Immunsuppressiva, zur Behandlung eines Schubs angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 [der Fachinformation]).

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Beeinträchtigte Nieren- oder Leberfunktion

Spesolimab wurde bei diesen Patienten nicht untersucht. Es wird im Allgemeinen nicht erwartet, dass diese Erkrankungen klinisch relevante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, und es werden keine Dosisanpassungen für erforderlich gehalten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spesolimab bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt keinen relevanten Nutzen von Spesolimab bei Kindern unter 12 Jahren.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nur zur intravenösen Infusion. Es darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Nach der Verdünnung mit einer Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) wird es als kontinuierliche intravenöse Infusion über einen intravenösen Zugang mit sterilem, nicht pyrogenem Inlinefilter mit geringer Proteinbindung (Porengröße von 0,2 Mikrometer) über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht. Es darf keine andere Infusion parallel über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden. Falls die Infusion verlangsamt oder vorübergehend gestoppt wird, darf die Gesamtinfusionszeit (einschließlich der Stoppzeit) 180 Minuten nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 (der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Schwerwiegende oder lebensbedrohende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (der Fachinformation) genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).

Klinisch bedeutsame aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Spesolimab kann das Risiko für Infektionen erhöhen (siehe Abschnitt 4.8 [der Fachinformation]).

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder rezidivierenden Infektionen in der Vorgeschichte sollten vor der Verschreibung von Spesolimab die potenziellen Risiken und der erwartete klinische Nutzen der Behandlung abgewogen werden. Die Behandlung mit Spesolimab sollte bei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen aktiven Infektion nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen oder angemessen behandelt ist. Die Patienten sind anzuweisen, einen Arzt aufzusuchen, wenn nach der Behandlung mit Spesolimab Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen Infektion auftreten.

Tuberkulosebeurteilung vor Behandlungsbeginn

Vor Beginn der Behandlung mit Spesolimab sind die Patienten auf eine Tbc-Infektion zu untersuchen. Spesolimab ist bei Patienten mit aktiver Tbc kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 [der Fachinformation]).

Bei Patienten mit latenter Tbc, Tbc in der Vorgeschichte oder möglicher früherer Exposition gegenüber Personen mit aktiver Tbc, bei denen eine angemessene Behandlung nicht bestätigt werden kann, sollte vor Beginn der Behandlung eine Anti-Tbc-Therapie erwogen werden. Nach der Spesolimab-Behandlung sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tbc überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbezogene Reaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbezogene Reaktionen können bei monoklonalen Antikörpern wie Spesolimab auftreten. Zu den Überempfindlichkeitsreaktionen gehören Sofortreaktionen wie Anaphylaxie und verzögerte Reaktionen wie das Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen (DRESS [Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms]-Syndrom), eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen.

Zeigt ein Patient Anzeichen einer Anaphylaxie oder anderer schwerer Überempfindlichkeiten, ist die Spesolimab-Behandlung unverzüglich abzubrechen und eine angemessene Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.3 [der Fachinformation]).

Wenn ein Patient während der Infusion eine leichte oder mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt, sollte die Behandlung abgebrochen und eine angemessene Behandlung in Betracht gezogen werden (z. B. systemische Gabe von Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden). Nach Abklingen der Reaktion kann die Infusion mit einer langsameren Infusionsgeschwindigkeit wieder aufgenommen werden, die bis zum Abschluss der Infusion schrittweise erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2 [der Fachinformation]).

Anwendung bei Patienten mit akutem, lebensbedrohendem GPP-Schub

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Spesolimab bei Patienten mit einem akuten, lebensbedrohenden GPP-Schub oder einem Schub, der eine intensivmedizinische Behandlung erfordert.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen GPP-Behandlungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spesolimab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika, wurden nicht systematisch bewertet (siehe Abschnitt 4.5 [der Fachinformation]). In der klinischen Studie zur Behandlung von GPP-Krankheitsschüben gab es für die meisten anderen Behandlungen (Biologika, andere systemische immunmodulierende Behandlungen) eine Auswaschphase, während einige Behandlungen vor Beginn der Spesolimab-Behandlung abgesetzt wurden, ohne dass eine Auswaschphase erforderlich war (Methotrexat, Ciclosporin, Retinoide, topische Behandlungen) (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Immunsuppressiva und Spesolimab wird nicht empfohlen. Zu Beginn der Spesolimab-Behandlung sollten andere GPP-Behandlungen abgesetzt werden und andere Behandlungen (z. B. mit systemischen Immunsuppressiva) sollten nicht gleichzeitig zur Behandlung des Krankheitsschubs eingesetzt werden.

Wiederholungsbehandlung

Es sind nur sehr begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Wiederholungsbehandlung mit Spesolimab bei einem nachfolgenden erneuten Schub verfügbar. Es liegen Daten für 5 Patienten mit GPP vor, die bei einem nachfolgenden erneuten Krankheitsschub einer Wiederholungsbehandlung unterzogen und mindestens 8 Wochen lang nachbeobachtet wurden.

Immunisierungen

Es ist nicht bekannt, ob Spesolimab die Wirksamkeit von Impfstoffen beeinträchtigt. Es liegen keine Daten über die mögliche Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei Patienten vor, die Spesolimab erhalten (siehe Abschnitt 4.5 [der Fachinformation]). Der zeitliche Abstand zwischen dem Erhalt von Lebendimpfstoffen und dem Beginn der Spesolimab-Behandlung muss mindestens 4 Wochen betragen. Nach der Behandlung mit Spesolimab sind für einen Zeitraum von mindestens 16 Wochen keine Lebendimpfstoffe zu verabreichen.

Periphere Neuropathie

Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer peripheren Neuropathie unter Spesolimab ist nicht bekannt. In klinischen Studien mit Spesolimab wurden Fälle von peripherer Neuropathie berichtet.

Ärzte sollten auf Symptome achten, die auf eine neu auftretende periphere Neuropathie hinweisen könnten.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei der Behandlung von GPP-Schüben ist nicht zu erwarten, dass Spesolimab zytokinvermittelte CYP-Wechselwirkungen bedingt.

Lebendimpfstoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Spesolimab verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Spesolimab in Kombination mit Immunsuppressiva bei GPP-Patienten vor (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation]).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Spesolimab bei Schwangeren vor. Nichtklinische Studien, bei denen ein mausspezifischer monoklonaler Anti-IL36R-Antikörper als Surrogat verwendet wurde, ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 [der Fachinformation]). Es ist bekannt, dass menschliches Immunglobulin (IgG) die Plazentaschranke passiert. Als Vorsichtsmaßnahme soll eine Anwendung von Spesolimab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten dazu vor, ob Spesolimab in die Muttermilch übergeht. Beim Menschen kommt es in den ersten Tagen nach der Geburt zur Ausscheidung von IgG-Antikörpern in die Muttermilch, die bald darauf auf niedrige Konzentrationen zurückgeht. Daher kann es in den ersten Tagen zu einer Übertragung von IgG-Antikörpern auf das Neugeborene über die Muttermilch kommen. In dieser kurzen Phase kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Im Anschluss kann Spesolimab sofern klinisch indiziert während der Stillzeit angewendet werden. Wenn die Behandlung bis zu den letzten Monaten der Schwangerschaft erfolgt ist, kann unmittelbar nach der Geburt mit dem Stillen begonnen werden.

Fertilität

Zur Wirkung von Spesolimab auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Studien an Mäusen, bei denen ein mausspezifischer monoklonaler Anti-IL36R-Antikörper als Surrogat verwendet wurde, ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität durch die Hemmung von IL36R (siehe Abschnitt 5.3 [der Fachinformation]).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spevigo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Die höchste in klinischen Studien verabreichte Dosis von Spesolimab betrug 1.200 mg. Die Nebenwirkungen, die bei Probanden beobachtet wurden, die eine Einzeldosis oder wiederholte Dosen von bis zu 1.200 mg erhielten, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Spesolimab. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und gegebenenfalls eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der folgende Passus wurde Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation von Spesolimab (SPEVIGO®) entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2022):

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der folgende Passus wurde Annex IV (Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“) der EPAR-Produktinformation von Spesolimab (SPEVIGO®) entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2022):

„Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter

„besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Die im RMP gelisteten Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-28 aufgeführt (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2022).

Tabelle 3-28: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
Keine	Keine	Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<i>Wichtige potenzielle Risiken</i>		
Schwerwiegende oder opportunistische Infektionen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation. Spesolimab ist nur als verschreibungspflichtiges Arzneimittel erhältlich. Verabreichung durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung inflammatorischer Hauterkrankungen.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten jenseits der Berichterstattung unerwünschter Ereignisse und Erfassung neuer Sicherheitssignale: Nachbeobachtungsformular für unerwünschte Ereignisse</p> <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie PASS 1368-0120 (Protokolleinreichung zum 30. Juni 2023, finaler Studienbericht zum 30. September 2029)</p>
Systemische Hypersensitivitätsreaktion	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation. Spesolimab ist nur als verschreibungspflichtiges Arzneimittel erhältlich. Verabreichung durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung inflammatorischer Hauterkrankungen.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten jenseits der Berichterstattung unerwünschter Ereignisse und Erfassung neuer Sicherheitssignale: Nachbeobachtungsformular für unerwünschte Ereignisse (DRESS)</p> <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie PASS 1368-0120 (Protokolleinreichung zum 30. Juni 2023, finaler Studienbericht zum 30. September 2029)</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Malignität	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine. Spesolimab ist nur als verschreibungspflichtiges Arzneimittel erhältlich. Verabreichung durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung inflammatorischer Hauterkrankungen.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten jenseits der Berichterstattung unerwünschter Ereignisse und Erfassung neuer Sicherheitssignale: Nachbeobachtungsformular für unerwünschte Ereignisse</p> <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie PASS 1368-0120 (Protokolleinreichung zum 30. Juni 2023, finaler Studienbericht zum 30. September 2029)</p>
Periphere Neuropathie	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation. Spesolimab ist nur als verschreibungspflichtiges Arzneimittel erhältlich. Verabreichung durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung inflammatorischer Hauterkrankungen.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten jenseits der Berichterstattung unerwünschter Ereignisse und Erfassung neuer Sicherheitssignale: Keine</p> <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie PASS 1368-0120 (Protokolleinreichung zum 30. Juni 2023, finaler Studienbericht zum 30. September 2029)</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Fehlende Informationen		
Schwangere oder stillende Frauen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation. Spesolimab ist nur als verschreibungspflichtiges Arzneimittel erhältlich. Verabreichung durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung inflammatorischer Hauterkrankungen.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten jenseits der Berichterstattung unerwünschter Ereignisse und Erfassung neuer Sicherheitssignale: Keine</p> <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>
DRESS: Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms); PASS: Post-Authorization Safety Study; RMP: Risk-Management-Plan		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben wurden der Fachinformation (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022), der EPAR-Produktinformation (European Medicines Agency (EMA), 2022) sowie dem RMP (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2022) von SPEVIGO® entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Boehringer Ingelheim International GmbH 2022. EU Risk Management Plan for Spevigo (spesolimab), version 1.0.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2022. Fachinformation Spesolimab (SPEVIGO®). Stand der Information: Dezember 2022.
3. European Medicines Agency (EMA) 2022. EPAR-Produktinformation Spesolimab (SPEVIGO®). Stand der Information: Dezember 2022.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-29 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Tbc-Beurteilung vor Behandlungsbeginn	Vor Beginn der Behandlung mit Spesolimab sind die Patienten auf eine Tbc-Infektion zu untersuchen. Abschnitt 4.4, Seite 1	Ja
Tbc: Tuberkulose			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Dezember 2022 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-29 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, sodass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2022. Fachinformation Spesolimab (SPEVIGO®). Stand der Information: Dezember 2022.