

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Spesolimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.01.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Spesolimab als Monotherapie im Vergleich mit systemischen Glukokortikoiden als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Spesolimab (Monotherapie)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit generalisierter pustulöser Psoriasis <sup>b</sup>	systemische Glukokortikoide <sup>c</sup>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich auf die Schubtherapie zur akuten Behandlung bezieht. Eine langfristige Behandlung wird hier nicht adressiert.  
c. Sofern Patientinnen und Patienten unabhängig vom akuten Schub eine Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis erhalten, sollte diese dokumentiert werden. Eine Therapieanpassung während des akuten Schubes sollte möglich sein.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt zwar der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und benennt ebenfalls systemische Glukokortikoide, gleichzeitig beschreibt er jedoch, dass eine längerfristige Anwendung systemischer Glukokortikoide in der generalisierten pustulösen Psoriasis vermieden werden sollte und die von Behandlungsdauer und Dosis beeinflussten Nebenwirkungen unter anderem die Auslösung eines neuen Schubs umfassten. Daher werde der Einsatz systemischer Glukokortikoide von medizinischen Experten kritisch diskutiert.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Anwendungsgebiet randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit ereignisgesteuerter Studiendauer als sinnvoll erachtet, in denen z. B. die Zeit bis zur Symptombefreiheit oder die Zeit bis zum Auftreten des nächsten Schubs untersucht wird. Gleichzeitig sollte eine Mindestdauer von 12 Wochen erfüllt sein.

## **Ergebnisse**

Für den direkten Vergleich von Spesolimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die RCT EFFISAYIL 1 zum Vergleich von Spesolimab mit Placebo als relevant identifiziert und für seine Bewertung heranzieht. Zu dieser Studie beschreibt der pU, dass neben der Gabe von Placebo die Möglichkeit gegeben war, dass Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als Ausweichmedikation erhalten, die nicht beschränkt war und demnach auch systemische Glukokortikoide umfassen konnte. Allerdings erhielt innerhalb der 1. Woche nach Randomisierung nur 1 Patientin oder Patient von insgesamt 18 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (5,6 %) zusätzlich zu Placebo tatsächlich eine Ausweichmedikation, bestehend aus Prednisolon, Ciclosporin, Methotrexat, Betamethasondipropionat und Betamethasonvalerat. Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (94,4 %) erhielt in diesem Zeitraum dagegen ausschließlich Placebo. Damit ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Schüben im Vergleichsarm der Studie EFFISAYIL 1 nicht umgesetzt. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie EFFISAYIL 1 sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

Unabhängig von der kritischen Diskussion um den Einsatz systemischer Glukokortikoide, die der pU im Dossier thematisiert, erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie EFFISAYIL 1 vom Einsetzen des Schubs bis Tag 8 auch keine andere Therapie zur Behandlung des akuten Schubs und keine Basistherapie der generalisierten pustulösen Psoriasis. Vielmehr musste die Basistherapie, welche 18 der Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm (51,4 %) und 9 im Placeboarm (50,0 %) noch während des Studieneinschlusses erhielten, entweder mit einer bestimmten Vorlaufzeit oder spätestens mit dem Einsetzen des Schubs vor der ersten Gabe von Spesolimab oder Placebo abgesetzt werden. Es ist wahrscheinlich, dass dies zu einer zusätzlichen Krankheitsverschlechterung führen könnte, insbesondere bei Ausbleiben einer alternativen Therapiegabe. Insgesamt wird dieses Vorgehen im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig von der Diskussion zum Einsatz systemischer Glukokortikoide als nicht angemessen eingeschätzt.

Zusätzlich zu den bereits genannten Kritikpunkten beziehen sich die vergleichenden Auswertungen für die Studie EFFISAYIL 1 lediglich auf einen Zeitraum von 8 Tagen, da der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm an Tag 8 unverblindet

Spesolimab erhielt (15 von 18 Patientinnen und Patienten [83,3 %]). Anschließende Erhebungen in der Studie beziehen sich daher maßgeblich auf den Vergleich einer unmittelbaren Therapie des Schubs mit Spesolimab gegenüber einer verzögerten Therapie mit Spesolimab. Eine vergleichende Auswertung über 8 Tage wird in der vorliegenden Indikation trotz der Betrachtung der Schubtherapie jedoch als zu kurz erachtet. Hintergrund hierfür ist, dass retrospektiven Angaben zu den in die Studie EFFISAYIL 1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu entnehmen ist, dass ein typischer Schub beim überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten, für die entsprechende Angaben vorliegen, 1 bis 4 Wochen dauerte. Vor diesem Hintergrund sind die vergleichenden Auswertungen über einen Zeitraum von 8 Tagen, wie sie für die Studie EFFISAYIL 1 vorliegen, nicht ausreichend.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Spesolimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Spesolimab.

Tabelle 3: Spesolimab (Monotherapie) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit generalisierter pustulöser Psoriasis <sup>b</sup>	systemische Glukokortikoide <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich auf die Schubtherapie zur akuten Behandlung bezieht. Eine langfristige Behandlung wird hier nicht adressiert.  
c. Sofern Patientinnen und Patienten unabhängig vom akuten Schub eine Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis erhalten, sollte diese dokumentiert werden. Eine Therapieanpassung während des akuten Schubes sollte möglich sein.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.