

Spesolimab (generalisierte pustulöse Psoriasis)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 12th, 13th, and 14th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-05

Version: 1.0

Stand: 25.04.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1545

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Spesolimab (generalisierte pustulöse Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.01.2023

Interne Projektnummer

A23-05

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Heiko Traupe, Universitätsklinikum Münster-Klinik für Dermatologie, Münster

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Marius Grosser.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Frings
- Nadia Abu Rajab
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Kirsten Janke
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Spesolimab, Psoriasis, Nutzenbewertung

Keywords

Spesolimab, Psoriasis, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Spesolimab wird angewendet zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) als Monotherapie.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Traupe, Heiko	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.11
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.16
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.17
I 6 Literatur	I.18
I Anhang A Suchstrategien.....	I.19
I Anhang B In der Vergangenheit erhaltene Therapien zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis in der Studie EFFISAYIL 1.....	I.20
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.22

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Spesolimab (Monotherapie)	I.5
Tabelle 3: Spesolimab (Monotherapie) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Spesolimab (Monotherapie)	I.8
Tabelle 5: Spesolimab (Monotherapie) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.17
Tabelle 6: Angaben zu Basistherapien der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis bei Studieneinschluss (≥ 3 der Patientinnen und Patienten insgesamt) – RCT, direkter Vergleich: Spesolimab vs. Placebo (Studie EFFISAYIL 1).....	I.20
Tabelle 7: Angaben zu Therapien, die zur Behandlung eines typischen Schubs vor Studieneinschluss verabreicht wurden – RCT, direkter Vergleich: Spesolimab vs. Placebo (Studie EFFISAYIL 1).....	I.20
Tabelle 8: Angaben zu Therapien, die zur Behandlung des letzten Schubs vor Studieneinschluss verabreicht wurden – RCT, direkter Vergleich: Spesolimab vs. Placebo (Studie EFFISAYIL 1).....	I.21

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPPGA	Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment
i. v.	intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 ^a
Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit generalisierter pustulöser Psoriasis ^b	systemische Glukokortikoide ^c

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit generalisierter pustulöser Psoriasis ^b	systemische Glukokortikoide ^c	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.

I 2 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 Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Spesolimab (Monotherapie)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit generalisierter pustulöser Psoriasis ^b	systemische Glukokortikoide ^c
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 pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt zwar der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und benennt ebenfalls systemische Glukokortikoide, gleichzeitig beschreibt er jedoch mit Verweis auf Robinson 2012 [2] und Choon 2014 [3], 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, wobei der pU auf Weisenseel 2016 [4] verweist.

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. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der keine konkrete Vorgabe zur Mindestdauer der Studien formuliert.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Spesolimab (Stand zum 15.11.2022)
- bibliografische Recherche zu Spesolimab (letzte Suche am 16.11.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Spesolimab (letzte Suche am 15.11.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.11.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche 15.11.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Spesolimab (letzte Suche am 07.02.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie für den direkten Vergleich von Spesolimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die RCT EFFISAYIL 1 [5] zum Vergleich von Spesolimab mit Placebo als relevant identifiziert und für seine Bewertung heranzieht.

Der pU beschreibt selbst, dass in der Studie EFFISAYIL 1 die Verabreichung systemischer Glukokortikoide im Placeboarm zwar möglich, aber nicht regelhaft vorgesehen war. Er zieht die Studie dennoch für seine Bewertung heran, mit der Begründung, dass sie die einzig verfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet darstelle. Auf Basis seiner Informationsbeschaffung hat der pU weder RCTs zum direkten Vergleich von Spesolimab mit systemischen Glukokortikoiden noch Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich über Placebo als Brückenkomparator oder weitere Untersuchungen zur Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Wie bereits oben beschrieben, wurden übereinstimmend mit dem pU keine RCTs zum direkten Vergleich von Spesolimab mit systemischen Glukokortikoiden identifiziert. Die Vollständigkeit des Studienpools des pU zum adjustierten indirekten Vergleich von Spesolimab mit systemischen Glukokortikoiden über Placebo als Brückenkomparator bzw. zu weiteren Untersuchungen zur Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden wurde nicht überprüft.

Zur placebokontrollierten Studie EFFISAYIL 1 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 (5,6 %) Patientin oder Patient von insgesamt 18 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm 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. Zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2 der vorliegenden Bewertung.

Unabhängig von der kritischen Diskussion über den Einsatz systemischer Glukokortikoide, die der pU im Dossier thematisiert (siehe Kapitel I 2), 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. Dieses Vorgehen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig von der Diskussion um den Einsatz systemischer Glukokortikoide als nicht angemessen eingeschätzt (Details siehe Abschnitt I 3.2).

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie EFFISAYIL 1

Bei der Studie EFFISAYIL 1 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Spesolimab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten mittelschweren bis schweren Schub. Ein Schub war in der Studie definiert als Generalized-Pustular-Psoriasis-Physician-Global-Assessment(GPPGA)-Gesamtwert ≥ 3 in Verbindung mit dem Vorhandensein frischer Pusteln (neues Auftreten oder Verschlechterung vorhandener Pusteln), einem GPPGA-Pustelwert ≥ 2 sowie einer Körperoberfläche von ≥ 5 %, die mit Erythemen und Pusteln bedeckt ist.

Die Zuteilung zur Behandlung mit Spesolimab oder Placebo erfolgte in der Studie mit dem Auftreten des Schubs. Dieser konnte entweder bereits zu Studieneinschluss vorliegen oder die Patientinnen und Patienten wurden nach dem Einschluss über 6 Monate auf das Auftreten eines Schubs hin beobachtet. Die Randomisierung und die Behandlung erfolgten im letzten Fall mit dem Einsetzen eines Schubs.

Insgesamt wurden 53 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Spesolimab (N = 35) oder Placebo (N = 18) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Japan vs. Rest der Welt).

Die Patientinnen und Patienten erhielten zur Behandlung des Schubs im Rahmen der Studie 900 mg Spesolimab intravenös (i. v.) oder Placebo i. v. Zusätzlich war in beiden Studienarmen die Möglichkeit gegeben, bei Verschlechterung der Erkrankung (nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes) eine Ausweichmedikation nach ärztlicher Maßgabe zu erhalten, die keinen Einschränkungen unterlag. Erhielten die Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss eine Basistherapie mit Methotrexat, Ciclosporin und / oder Retinoiden zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis, durfte diese bis zum Auftreten des Schubs im Rahmen der Studie zunächst fortgeführt werden. Die Basistherapie musste jedoch spätestens mit dem Einsetzen des Schubs vor der ersten Gabe von Spesolimab oder Placebo abgesetzt werden. Andere systemische Basistherapien zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis, wie z. B. Infliximab, Cyclophosphamid oder Kortikosteroide, mussten bereits mit einer bestimmten Vorlaufzeit (z. B. 2 Monate für Infliximab, 30 Tage für Cyclophosphamid oder systemische Kortikosteroide) vor der Behandlung des Schubs (d. h. vor Randomisierung) abgesetzt werden. Auch topische Therapien oder Fototherapien waren mit dem Einsetzen des Schubs und dem Beginn der Behandlung in der Studie nicht erlaubt. Patientinnen und Patienten, bei denen ein unmittelbar lebensbedrohlicher Schub vorlag, oder ein Schub, der intensivmedizinische Versorgung benötigte, waren aus der Studie ausgeschlossen.

Die Behandlung mit Spesolimab erfolgte in der Studie gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit dem Einsetzen des Schubs einmalig mit 900 mg Spesolimab i. v. [6]. Darüber hinaus war in beiden Studienarmen an Tag 8 eine unverblindete einmalige Gabe von Spesolimab in derselben Dosierung möglich, sofern im Studienverlauf noch keine Ausweichmedikation gegeben worden und eine Besserung der Symptomatik ausgeblieben war (definiert als GPPGA-Gesamtwert ≥ 2 und GPPGA-Pustelwert ≥ 2). Die Möglichkeit einer solchen 2. Gabe von Spesolimab 1 Woche nach der initialen Dosis entspricht ebenfalls den Vorgaben der Fachinformation von Spesolimab bei persistierender Schubsymptomatik [6].

Bis Tag 8 bestand gemäß Studienplanung in beiden Studienarmen zwar die Möglichkeit, bei Verschlechterung der Erkrankung nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes eine Ausweichmedikation nach ärztlicher Maßgabe zu verabreichen, gemäß Studienprotokoll wurde bei stabiler Erkrankung jedoch empfohlen, hiermit bis zur Erhebung des primären Endpunkts der Studie an Tag 8 zu warten, da an diesem Tag in beiden Studienarmen eine unverblindete Gabe von Spesolimab erfolgen konnte – sofern die Patientinnen und Patienten zuvor keine Ausweichmedikation erhalten hatten. Kam es im weiteren Studienverlauf (zwischen Tag 8 und Woche 12) zunächst zu einer Besserung der Symptomatik (definiert als

GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1) und anschließend zum Auftreten eines erneuten Schubs (definiert als Anstieg des GPPGA-Gesamtwerts um ≥ 2 Punkte und Anstieg des GPPGA-Pustelwerts auf ≥ 2), war eine weitere unverblindete Gabe von 900 mg Spesolimab i. v. im Rahmen der Behandlung eines erneuten Schubs möglich. Diese durfte nur einmalig gegeben werden und war unabhängig von den im bisherigen Studienverlauf bereits erhaltenen Therapien. Insgesamt war die Gabe von Spesolimab im Interventionsarm auf maximal 3-mal begrenzt (2-mal zur Behandlung des Schubs zu Beginn und an Tag 8 der Studie sowie 1-mal zur Behandlung eines weiteren Schubs) und im Placeboarm auf maximal 2-mal (1-mal zur Behandlung des Schubs an Tag 8 der Studie und 1-mal zur Behandlung eines weiteren Schubs). Traten weitere Schübe auf, durften diese ausschließlich mit einer anderen Ausweichmedikation nach ärztlichem Ermessen behandelt werden.

Tatsächlich erhielten in der Studie bis Tag 8 nur vereinzelt Patientinnen und Patienten eine Ausweichmedikation: 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (5,7 %) und 1 Patientin oder Patient im Placeboarm (5,6 %). Dagegen erhielt insbesondere im Placeboarm ein großer Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund ausbleibender Besserung der Symptomatik an Tag 8 eine unverblindete Behandlung mit Spesolimab: 12 Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm (34,3 %) und 15 Patientinnen und Patienten im Placeboarm (83,3 %).

Die Nachbeobachtung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erfolgte nach der letzten Gabe der Studienmedikation für bis zu 16 Wochen. Im Anschluss an die Studie bestand für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an einer unverblindeten Extensionsstudie teilzunehmen. In diesem Fall wurden die Patientinnen und Patienten bis zur ersten Gabe der Studienmedikation in der Extensionsstudie nachbeobachtet, mindestens aber bis Woche 12.

Primärer Endpunkt der Studie war die vollständige Pustelfreiheit (GPPGA-Pustelwert 0). Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Vorgelegte Auswertungen

Der pU legt basierend auf der Studie EFFISAYIL 1 Auswertungen zu Tag 8, Woche 4 und Woche 12 vor. Er zieht die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt Tag 8 zur Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen von Spesolimab gegenüber systemischen Glukokortikoiden heran und stellt die weiteren Auswertungszeitpunkte ergänzend dar. Dies begründet er damit, dass der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm an Tag 8 unverblindet Spesolimab erhielt (15 von 18 Patientinnen und Patienten [83,3 %]). Diese Begründung ist zwar grundsätzlich nachvollziehbar, da sich der Vergleich in der Studie nach Tag 8 maßgeblich auf eine unmittelbare Therapie des Schubs mit Spesolimab gegenüber einer verzögerten

Therapie mit Spesolimab bezieht, jedoch können auch auf Basis der Auswertungen zu Tag 8 keine Aussagen zum Zusatznutzen von Spesolimab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden (zur detaillierten Erläuterung siehe nachfolgender Abschnitt).

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU eingeschlossene Studie EFFISAYIL 1 ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Spesolimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis zu treffen. Dies wird im Folgenden erläutert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EFFISAYIL 1 nicht umgesetzt

Wie bereits in Abschnitt I 3.1 beschrieben, war in der Studie EFFISAYIL 1 die Möglichkeit gegeben, dass Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Ausweichmedikation nach ärztlicher Maßgabe erhalten konnten. Die Wahl dieser Ausweichmedikation war dabei nicht eingeschränkt, sodass grundsätzlich auch die Möglichkeit der Schubtherapie mit systemischen Glukokortikoiden oder anderen Therapien bestand. Eine solche Ausweichmedikation (inkl. systemischer Glukokortikoide) erhielt bis Tag 8 tatsächlich jedoch nur 1 der 18 im Placeboarm der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. An Tag 8 erhielt der Großteil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm (83,3 %) unverblindet Spesolimab, sodass sich anschließende Erhebungen in der Studie maßgeblich auf den Vergleich einer unmittelbaren Therapie des Schubs mit Spesolimab gegenüber einer verzögerten Therapie mit Spesolimab beziehen. Aussagen zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich somit weder aus den Erhebungen bis Tag 8 noch aus den nachfolgenden Beobachtungen in der Studie ableiten. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie EFFISAYIL 1 sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

Weitere Kritikpunkte

Unabhängig davon, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie EFFISAYIL 1 nicht umgesetzt wurde, erhielten fast alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Placeboarm der Studie bis Tag 8 keinerlei Behandlung ihrer generalisierten pustulösen Psoriasis (weder zur Behandlung des akuten Schubs noch als Basistherapie). Patientinnen und Patienten, die zu Studieneinschluss eine Basistherapie der generalisierten pustulösen Psoriasis z. B. in Form von Methotrexat, Ciclosporin oder Infliximab erhielten, mussten auch diese Therapie spätestens mit Einsetzen des Schubs absetzen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bei Studieneinschluss 9 Patientinnen und Patienten im Placeboarm (50,0 %) und 18 im Spesolimab-Arm (51,4 %) eine Basistherapie erhielten (I Anhang B Tabelle 6) [7]. Es ist denkbar, dass bei vom Absetzen einer Basistherapie betroffenen Patientinnen und Patienten im Placeboarm ohne Einleitung einer alternativen

Therapie bis Tag 8 der Studie eine zusätzliche Verschlechterung der Schubsymptomatik eintritt.

Aus einer retrospektiven Betrachtung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geht zusätzlich hervor, dass über 80 % der Patientinnen und Patienten, für die entsprechende retrospektive Erhebungen vorliegen, bei in der Vergangenheit aufgetretenen typischen Schüben eine Schubtherapie erhalten hatten (die vorliegenden Angaben zu typischen Schüben der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten finden sich in I Anhang B Tabelle 7, Angaben zu konkreten Wirkstoffen, die zur Behandlung des letzten Schubs vor Studienbeginn eingesetzt wurden, finden sich in I Anhang B Tabelle 8). Obwohl in der Vergangenheit offenbar eine Schubtherapie bei einem großen Anteil der Patientinnen und Patienten erfolgt war, mussten fast alle im Placeboarm eingeschlossenen Patientinnen und Patienten – trotz der theoretischen Option, eine Ausweichtherapie erhalten zu können – bis Tag 8 der Studie auf eine aktive Therapie des Schubs gänzlich verzichten. Es ist wahrscheinlich, dass dies zu einer zusätzlichen Krankheitsverschlechterung führt. Vor diesem Hintergrund ist die vom pU beschriebene Diskussion um den Einsatz systemischer Glukokortikoide im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Bewertung der Studie EFFISAYIL 1 nicht relevant. Die Entscheidung über die Relevanz der Studie EFFISAYIL 1 erfolgt somit unabhängig davon, dass eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden aufgrund des Risikos eines Rebound-Effekts möglicherweise nicht geeignet sein oder von den Patientinnen und Patienten abgelehnt werden könnte.

Zusätzlich zu den bereits genannten Kritikpunkten wird eine vergleichende Auswertung über 8 Tage in der vorliegenden Indikation trotz der Betrachtung der Schubtherapie 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 bei etwa 66 % der Patientinnen und Patienten, für die entsprechende Angaben vorliegen, 1 bis 4 Wochen dauerte. Nur bei ca. 11 % dauerte ein typischer Schub dagegen weniger als 1 Woche an. Bei weiteren etwa 11 % der Patientinnen und Patienten hielten Schübe typischerweise sogar länger als 12 Wochen an. Vor diesem Hintergrund sind die vergleichenden Auswertungen über einen Zeitraum von 8 Tagen nicht ausreichend.

Fazit

Zusammenfassend ist die Studie EFFISAYIL 1 aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie aufgrund der weiteren oben beschriebenen Kritikpunkte nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von Spesolimab als Monotherapie gegenüber systemischen Glukokortikoiden zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis zu treffen.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Spesolimab als Monotherapie gegenüber systemischen Glukokortikoiden zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Spesolimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Spesolimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Spesolimab (Monotherapie) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit generalisierter pustulöser Psoriasis ^b	systemische Glukokortikoide ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm herangezogenen Studie EFFISAYIL 1 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol 2012; 67(2): 279-288. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.01.032>.
3. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA et al. 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 2014; 53(6): 676-684. <https://dx.doi.org/10.1111/ijd.12070>.
4. Weisenseel P, Wilsmann-Theis D, Kahl C et al. Pustulöse Psoriasis. Hautarzt 2016; 67: 445-453.
5. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. N Engl J Med 2021; 385(26): 2431-2440. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2111563>.
6. Boehringer Ingelheim. Spevigo 450 mg; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 02.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Boehringer Ingelheim. Effisayi 1: Multi-center, double-blind, randomized, placebocontrolled, Phase II study to evaluate efficacy, safety and tolerability of a single intravenous dose of BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) presenting with an acute flare of moderate to severe intensity; clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Spesolimab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
spesolimab OR BI-655130

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
spesolimab* OR BI-655130 OR BI655130 OR (BI 655130)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
spesolimab OR BI-655130 OR BI655130 OR BI 655130

I Anhang B In der Vergangenheit erhaltene Therapien zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis in der Studie EFFISAYIL 1

Tabelle 6: Angaben zu Basistherapien der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis bei Studieneinschluss (≥ 3 der Patientinnen und Patienten insgesamt) – RCT, direkter Vergleich: Spesolimab vs. Placebo (Studie EFFISAYIL 1)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Basistherapie n (%)	
	Spesolimab N = 35	Placebo N = 18
EFFISAYIL 1		
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Basistherapie	18 (51,4)	9 (50,0)
Clobetasolpropionat	5 (14,3)	1 (5,6)
Acitretin	4 (11,4)	1 (5,6)
Ciclosporin	2 (5,7)	3 (16,7)
Betamethasonvalerat	2 (5,7)	2 (11,1)
Methotrexat	1 (2,9)	3 (16,7)
Betamethasondipropionat	1 (2,9)	2 (11,1)
Betamethason, Calcipotriol	2 (5,7)	1 (5,6)
emulgierendes Wachs, flüssiges Paraffin, weißes Vaseline	1 (2,9)	2 (11,1)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Basistherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 7: Angaben zu Therapien, die zur Behandlung eines typischen Schubs vor Studieneinschluss verabreicht wurden – RCT, direkter Vergleich: Spesolimab vs. Placebo (Studie EFFISAYIL 1)

Studie Kategorie	Patientinnen und Patienten mit Therapie n (%)	
	Spesolimab N = 35	Placebo N = 18
EFFISAYIL 1		
Patientinnen und Patienten, mit Angaben zum typischen Schub vor Studieneinschluss	24 (68,6)	13 (72,2)
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Therapie zur Behandlung eines typischen Schubs	20 (83,3 ^a)	11 (84,6 ^a)
topische Therapie	5 (25,0 ^b)	0 (0 ^b)
systemische Therapie	15 (75,0 ^b)	11 (100,0 ^b)
a. bezogen auf Patientinnen und Patienten, zu denen Angaben vorliegen b. bezogen auf Patientinnen und Patienten mit (mindestens) einer Therapie zur Behandlung eines typischen Schubs der generalisierten pustulösen Psoriasis n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Therapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 8: Angaben zu Therapien, die zur Behandlung des letzten Schubs vor Studieneinschluss verabreicht wurden – RCT, direkter Vergleich: Spesolimab vs. Placebo (Studie EFFISAYIL 1)

Studie Kategorie Wirkstoff / Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Therapie n (%)	
	Spesolimab N = 35	Placebo N = 18
EFFISAYIL 1		
Patientinnen und Patienten, mit Angaben zum letzten Schub vor Studieneinschluss	k. A.	k. A.
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Therapie zur Behandlung ihres letzten Schubs vor Studieneinschluss	k. A.	k. A.
Methotrexat	13 (37,1)	5 (27,8)
Ciclosporin	8 (22,9)	3 (16,7)
Retinoide	9 (25,7)	5 (27,8)
Biologika	5 (14,3)	1 (5,6)
Andere	13 (37,1)	9 (50,0)
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Therapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf das Anwendungsgebiet „Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP)“. Die empfohlene Dosis Spesolimab beträgt einmalig 900 mg, verabreicht als intravenöse Infusion. Bei persistierender Schubsymptomatik können 1 Woche nach der initialen Dosis weitere 900 mg verabreicht werden. Die Behandlung muss von Ärztinnen/Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit entzündlichen Hauterkrankungen haben.

Spesolimab wurde bei Patientinnen und Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion 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. Bei älteren Patientinnen und Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Spesolimab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da es bei diesen Patientinnen und Patienten nicht untersucht wurde.

Spesolimab ist kontraindiziert bei schwerwiegender oder lebensbedrohlicher Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen seiner Bestandteile. Ebenso stellen klinisch bedeutsame aktive Infektionen (z.B. aktive Tuberkulose) eine Kontraindikation für die Behandlung mit Spesolimab dar.

Die klinischen Daten zur Behandlung nachfolgender Schübe sind sehr begrenzt. Zur Erhebung weiterführender Daten in Zusammenhang mit der Behandlung von Folgeschüben wird eine Post-Authorization Safety Study durchgeführt.

Klinische Daten zur gleichzeitigen Anwendung anderer GPP-Behandlungen mit Spesolimab sind begrenzt. Spesolimab darf laut Fachinformation nicht in Kombination mit anderen GPP-Behandlungen, wie systemische Immunsuppressiva, zur Behandlung eines Schubs angewendet werden, da diese Kombinationen nicht systematisch bewertet wurden.

Spesolimab kann das Risiko für Infektionen erhöhen. Bei Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten mit einer klinisch bedeutsamen aktiven Infektion nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen oder angemessen behandelt ist. Die Patientinnen/Patienten sind anzuweisen, eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen, wenn nach der

Behandlung mit Spesolimab Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen Infektion auftreten.

Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbedingte Reaktionen können bei monoklonalen Antikörpern wie Spesolimab auftreten. Zeigt ein Patient Anzeichen einer Anaphylaxie oder anderer schwerer Überempfindlichkeiten, ist die Spesolimab-Behandlung unverzüglich abubrechen und eine angemessene Behandlung einzuleiten.

Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Für die wichtigsten ermittelten potentiellen Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Spesolimab sieht der Risk-Management-Plan Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.10
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.13
II 3 Literatur.....	II.14

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DAK	Deutsche Angestellten Krankenkasse
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IDVP	Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und den Pflegeberufen
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
pU	pharmazeutischer Unternehmer
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine für SekundärdatenAnalysen

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung generalisierte pustulöse Psoriasis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Spesolimab [1]. Demnach wird Spesolimab als Monotherapie zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis angewendet.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass sich das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich auf die Schubtherapie zur akuten Behandlung bezieht. Eine langfristige Behandlung wird hier nicht adressiert.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht der therapeutische Bedarf in schnell wirksamen und spezifischen Therapieoptionen, die Symptome, insbesondere die belastende Hautsymptomatik rasch lindern, das Risiko für Komplikationen reduzieren und einen potenziell lebensbedrohlichen Verlauf verhindern.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil ^a	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Prävalenz der generalisierten pustulösen Psoriasis in Deutschland im Jahr 2019	8–39 pro 100 000	5805–28 529 ^b
2	Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis und einem Schub	1,49 %–3,35 % ^c	194–425
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,0 %	171–374

a. Angabe des pU
 b. Laut pU wurde die Prävalenzangabe auf Deutschland im Jahr 2019 hochgerechnet.
 c. Die Untergrenze der Spanne (gewonnen aus Falldefinition 1) wird auf die Obergrenze der Patientenzahl aus Schritt 1 (Prävalenzangabe aus Falldefinition 1) übertragen. Die Obergrenze der Spanne (gewonnen aus Falldefinition 3) wird auf die Untergrenze der Patientenzahl aus Schritt 1 (Prävalenzangabe aus Falldefinition 3) übertragen.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Prävalenz der generalisierten pustulösen Psoriasis in Deutschland im Jahr 2019

Der pU ermittelt zunächst die Prävalenz der generalisierten pustulösen Psoriasis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten und zieht hierzu eine in Auftrag gegebene GKV-Routinedatenanalyse des Instituts für Versorgungsforschung in der Dermatologie und den Pflegeberufen (IVDP) heran [2]. In dieser retrospektiven Untersuchung wurden anonymisierte Abrechnungsdaten der Deutschen Angestellten Krankenkasse (DAK) ausgewertet. Die Studienpopulation umfasst eine Stichprobe von 40 % aller Versicherten der DAK-Gesundheit, welche am Stichtag 31.12.2019 versichert waren. Zur Ermittlung der prävalenten Patientinnen und Patienten wurden in der Routinedatenanalyse 3 Falldefinitionen untersucht. Diese umfassten folgende Kriterien:

- Falldefinition 1: Versicherte, die im Prävalenzjahr 2019 mindestens 1 gesicherte ambulante Diagnose oder 1 stationäre Hauptentlass- oder Nebendiagnose der generalisierten pustulösen Psoriasis mit der Codierung L40.1 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) erhalten haben
- Falldefinition 2: Falldefinition 1 + eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Hauptentlass- oder Nebendiagnose der generalisierten pustulösen Psoriasis mit der Codierung L40.1 im Jahr 2020
- Falldefinition 3: Falldefinition 2 + ein stationärer Aufenthalt oder eine Arbeitsunfähigkeit oder eine Verordnung eines systemischen Arzneimittels im Zusammenhang mit der generalisierten pustulösen Psoriasis im Jahr 2019

In Abhängigkeit der Falldefinitionen ergab sich eine Prävalenzspanne von 8 (Falldefinition 3) bis 39 (Falldefinition 1) Personen pro 100 000 Einwohnern im Jahr 2019 (ermittelt anhand von

179 bis 875 Fällen aus der Versichertenstichprobe der DAK-Gesundheit). Laut pU wird die Prävalenzspanne von 8 bis 39 Personen pro 100 000 Einwohnern in Deutschland im Jahr 2019 auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Als Ergebnis gibt er eine Anzahl von 5805 bis 28 529 Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis im Jahr 2019 an.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis und einem Schub

Der pU erläutert, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet die Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis und einem Schub bezogen auf ein Jahr entscheidend sei. Zur Identifizierung jener Patientinnen und Patienten mit Schub legt er folgende Definition eines Schubes zugrunde:

- ein mindestens 3-tägiger stationärer Aufenthalt im Jahr 2019 mit einer L40.1-Hauptdiagnose bei einem prävalenten Versicherten (entsprechend der Falldefinitionen 1 bis 3)

Je nach Falldefinition wiesen demnach zwischen 1,49 % (Falldefinition 1) bis 3,35 % (Falldefinition 3) der Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis einen Schub auf (ermittelt aus 6 bis 13 Fällen in der Routinedatenanalyse). Der pU überträgt diese Anteilswerte der entsprechenden Falldefinitionen auf die entsprechende Prävalenzangabe aus Schritt 1 ($5805 \cdot 3,35\%$ bzw. $28\,529 \cdot 1,49\%$) und ermittelt so eine Anzahl von 194 bis 425 Patientinnen und Patienten mit einem Schub.

Schritt 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU multipliziert die Spanne aus Schritt 2 mit dem GKV-Anteil von 88,00 %, den er aus der Anzahl der GKV-Versicherten im Juni 2022 [3] und dem Bevölkerungsstand zum 31.03.2022 [4] bildet. Es ergibt sich eine Anzahl von 171 bis 374 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist sowohl methodisch als auch rechnerisch nicht vollständig nachvollziehbar. Im Folgenden werden die Unsicherheiten im Rahmen der Routinedatenanalyse erläutert.

Zu Schritt 1: Prävalenz der generalisierten pustulösen Psoriasis in Deutschland im Jahr 2019

Der pU stellt dar, dass die verfügbaren Daten zur Prävalenz der generalisierten pustulösen Psoriasis begrenzt und heterogen sind. In der Literatur finden sich unterschiedliche Prävalenzangaben, die neben den geringen Fallzahlen unter anderem durch Unterschiede in der Erhebung, der Diagnostik, der Falldefinition, dem Beobachtungszeitraum und der betrachteten geografischen Region begründet werden können. Dementsprechend deuten

Publikationen aus Deutschland und weiteren europäischen Ländern – in denen teilweise zur Ermittlung der Prävalenz auch die Codierung L40.1 zugrunde gelegt wurde – ebenfalls auf erhebliche Unterschiede in Bezug auf die Prävalenz hin [5-8]. Es ist unklar, wie sich diese Unsicherheiten auf die Prävalenz der generalisierten pustulösen Psoriasis (laut pU auf Basis der Routinedatenanalyse 8 bis 39 pro 100 000 Personen) auswirkt.

Weiterhin sind die Rechenschritte zur Hochrechnung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Deutschland rechnerisch nicht nachvollziehbar. Für eine transparente Darstellung von Routinedatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [9].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis und einem Schub

Um die Patientinnen und Patienten zu erfassen, die einen Schub erleiden, werden diejenigen Fälle in der Routinedatenanalyse herangezogen, die mit einem mindestens 3-tägigen stationären Aufenthalt in 2019 und mit einer L40.1 Hauptdiagnose dokumentiert wurden. In diesem Zusammenhang gibt der pU in Modul 3 A an, dass es sich bei der Untergrenze möglicherweise um eine Unterschätzung handelt, da nicht alle Patientinnen und Patienten mit einem Schub zwangsläufig hospitalisiert werden, sondern unter Umständen in leichteren Fällen ambulant behandelt werden. Der Schweregrad des Schubes lässt sich allerdings nicht aus der Routinedatenanalyse entnehmen, sodass das Aufgreifkriterium des pU zur Erfassung eines Schubes eine zu starke Einschränkung der Zielpopulation nach sich zieht, da laut Fachinformation [1] potenziell alle Patientinnen und Patienten in die Zielpopulation fallen, die einen Schub erleiden.

Die im Jahr 2021 publizierten Ergebnisse einer Umfrage im Rahmen des CorEvitas (ehemals: Corrona) Psoriasis Patient Registry [10] deuten ebenfalls darauf hin, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit einem Schub hospitalisiert werden. Am CorEvitas nahmen 29 aktiv praktizierende kanadische und US-amerikanische Dermatologinnen und Dermatologen teil, die in den vergangenen 5 Jahren erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis behandelt haben. Dabei gaben nur 59 % der Befragten an, dass ein Schub häufig oder immer einen Krankenhausaufenthalt erfordert.

Hinzukommend lässt sich der Umfrage entnehmen, dass Patientinnen und Patienten mehr als einen Schub pro Jahr haben können: 28 % der Dermatologinnen und Dermatologen schätzten, dass durchschnittlich pro Patientin bzw. Patient 2 bis 3 Schübe pro Jahr auftraten. Dementsprechend kann die Anzahl der Behandlungsfälle pro Jahr höher liegen.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass sich die Angaben des pU auf das Jahr 2019 beziehen und unklar ist, inwieweit diese auf das Jahr 2023 übertragbar sind. Aus einer Auswertung der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu den Diagnosedaten der Krankenhäuser [11] ist

für den Diagnosecode L40.1 – wenn auch nur für das stationäre Setting – eine erhebliche Schwankung der Fallzahlen zwischen den einzelnen Jahren zu erkennen. Dies wird im Rahmen der Herleitung des pU nicht thematisiert.

Gesamtbewertung

Die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insgesamt unterschätzt. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass ausschließlich stationär behandelte Patientinnen Patienten berücksichtigt wurden (Schritt 2). Darüber hinaus kann die Anzahl der Behandlungsfälle pro Jahr höher liegen, da Betroffene auch mehr als einen Schub pro Jahr erleiden können.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beobachtet basierend auf der Routinedatenanalyse des IVDP [2], dass die Prävalenz zur generalisierten pustulösen Psoriasis innerhalb der Jahre 2016 bis 2019 konstant bleibt. Er geht daher davon aus, dass dies auch für die nächsten 5 Jahre gelte.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten^a	Kommentar
Spesolimab	Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit generalisierter pustulöser Psoriasis ^b	171–374	Die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insgesamt unterschätzt. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass ausschließlich stationär behandelte Patientinnen Patienten berücksichtigt wurden (Schritt 2). Darüber hinaus kann die Anzahl der Behandlungsfälle pro Jahr höher liegen, da Betroffene auch mehr als einen Schub pro Jahr erleiden können.
a. Angaben des pU 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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- systemische Glukokortikoide

Für die systemischen Glukokortikoide macht der pU Angaben zu den Wirkstoffen Prednison und Prednisolon und geht davon aus, dass diese patientenindividuell verabreicht werden. Dies ist plausibel.

Der pU gibt an, dass aufgrund der hohen Variabilität des Auftretens von Schüben bei Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis keine adäquaten Angaben für die Jahresbehandlung gemacht werden kann und lediglich die Behandlung eines einzelnen Schubes betrachtet wird. Die Angaben des pU umfassen Kosten pro Behandlungsfall.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Spesolimab sind grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings ist der Fachinformation von Spesolimab zusätzlich zu entnehmen, dass bei Patientinnen und Patienten mit persistierender Schubsymptomatik 1 Woche nach der initialen Dosis eine weitere Dosis verabreicht werden kann [1]. Demnach können sich für die Obergrenze unter Berücksichtigung einer Spanne auch 2 Behandlungstage ergeben.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Spesolimab sind unter Berücksichtigung einer Spanne als Untergrenze nachvollziehbar. Laut Fachinformation von Spesolimab [1] (siehe Abschnitt II 2.1) kann bei Patientinnen und Patienten mit einer persistierenden Schubsymptomatik ein höherer Verbrauch anfallen als vom pU ausgewiesen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU liefert für Spesolimab Kostenangaben getrennt nach ambulanter und stationärer Verabreichung.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Spesolimab geben den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2023, der erstmaligen Listung, wieder.

Für das stationäre Setting legt der pU die jeweiligen Herstellerabgabepreise zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 % zugrunde. Die Angaben zu den jeweiligen Kosten sind plausibel.

Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass Spesolimab gemäß der Aufstellung der Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [12] den NUB-Status 1 erhalten hat, sodass für das Jahr 2023 ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden kann.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für Spesolimab weitestgehend nachvollziehbar.

Im ambulanten Setting können für Spesolimab gemäß Fachinformation [1] Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) veranschlagt werden, die der pU nicht berücksichtigt. Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern setzt der pU Kosten in Höhe von 71 € an. Diese können abweichen.

Im stationären Setting ist für Spesolimab darauf hinzuweisen, dass Kosten im Rahmen der stationären Behandlung anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Für eine ambulante Behandlung mit Spesolimab berechnet der pU Jahrestherapiekosten pro Behandlungsfall in Höhe von 21 524,63 €. Diese Angabe beinhaltet Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe, die größtenteils plausibel sind. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden. Zudem können die Kosten der Hilfstaxe abweichen.

Für die stationäre Behandlung weist der pU Jahrestherapiekosten pro Behandlungsfall in Höhe von 22 967,00 € aus. Die Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten und ist plausibel. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund des NUB-Status für Spesolimab ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden kann (siehe Abschnitt II 2.3) und darüber hinaus Kosten im Rahmen der stationären Behandlung anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können und vom pU unberücksichtigt bleiben. Für das ambulante und stationäre Setting ist zusätzlich darauf hinzuweisen, dass bei Berücksichtigung einer höheren Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt II 2.1) auch höhere Arzneimittelkosten entstehen als vom pU ausgewiesen.

Für Prednison und Prednisolon gibt der pU unabhängig von der Behandlung im ambulanten oder stationären Setting an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich seien. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie		Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistun- gen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
Spesolimab <i>ambulant</i>		Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit generalisierter pustulöser Psoriasis ^b	21 395,63	58,00	71,00	21 524,63	Die Angaben des pU sind größtenteils plausibel. Bei Berücksichtigung einer höheren Anzahl an Behandlungstagen können auch höhere Arzneimittelkosten entstehen als vom pU ausgewiesen. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden. Die Kosten der Hilfstaxe können abweichen.
Spesolimab <i>stationär</i>			22 967,00	0	0	22 967,00	Die Angabe des pU ist größtenteils plausibel. Bei Berücksichtigung einer höheren Anzahl an Behandlungstagen können auch höhere Arzneimittelkosten entstehen als vom pU ausgewiesen. Darüber hinaus können Kosten im Rahmen der stationären Behandlung anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können.
systemische Glukokortikoide	Prednison ^c Prednisolon ^c		patienten- individuell unterschied- lich	0 0	0 0	patienten- individuell unterschied- lich	Die Angabe ist nachvollziehbar.
<p>a. Angaben des pU. Bei den Angaben handelt es sich um die Kosten pro Behandlungsfall. 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. sowohl für das ambulante als auch stationäre Setting</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>							

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine quantitative Einschätzung der zukünftigen Versorgungsanteile von Spesolimab im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit nicht adäquat möglich sei, da ein Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Außerdem geht er davon aus, dass die Behandlung mit Spesolimab überwiegend stationär erfolgen wird.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Boehringer Ingelheim. Spevigo 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 31.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Augustin M, Hagenström K. Die Versorgung von Menschen mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) - Eine Routinedatenanalyse einer bundesweit tätigen gesetzlichen Krankenkasse - Zweiter Abschlussbericht. 2022.
3. Bundesgesundheitsministerium. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2010 bis 2022. Stand: Juni 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 24.11.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. Stand 30.06.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 24.11.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html>.
5. Reich K, Augustin M, Gerdes S et al. Generalisierte pustulöse Psoriasis: Überblick zum Status quo und Ergebnisse einer Diskussionsrunde Generalized pustular psoriasis: overview of the status quo and results of a panel discussion. Journal of the German Society of Dermatology 2022; 20(6): 753-772. <https://dx.doi.org/10.1111/ddg.14764> g.
6. Augéy F, Renaudier P, Nicolas JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. Eur J Dermatol 2006; 16(6): 669-673.
7. Löfvendahl S, Norlin JM, Schmitt-Egenolf M. Prevalence and incidence of generalized pustular psoriasis in Sweden: a population-based register study. Br J Dermatol 2022; 186(6): 970-976. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.20966>.
8. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M et al. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. Gesundheitswesen 2011; 73(05): 308-313. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1252022>.
9. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. Standardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108647>.

10. Strober B, Kotowsky N, Medeiros R et al. Unmet Medical Needs in the Treatment and Management of Generalized Pustular Psoriasis Flares: Evidence from a Survey of Corrona Registry Dermatologists. *Dermatol Ther* 2021; 11(2): 529-541.

<https://dx.doi.org/10.1007/s13555-021-00493-0>.

11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Pustulöse Psoriasis - Diagnosedaten der Krankenhäuser Eckdaten der vollstationären Patientinnen und Patienten; Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen).

Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10 [online]. 2023 [Zugriff:

31.03.2023]. URL: <https://www.gbe->

[bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc menu_olap?p_uid=gast&p_aid=70674522&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=550&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=70674522&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=550&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=)

12. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2023 [Zugriff:

08.03.2023]. URL: <https://www.g->

[drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2023.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2023.pdf).