

IQWiG-Berichte – Nr. 724

**Tildrakizumab
(Plaque-Psoriasis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-78
Version: 1.0
Stand: 13.02.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Tildrakizumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.11.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-78

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:

- Alexander Nast, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Sascha Abbas
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Marco Knelangen
- Carolin Weigel
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Tildrakizumab, Psoriasis, Nutzenbewertung

Keywords: Tildrakizumab, Psoriasis, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt	7
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	7
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	8
2.4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	9
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	11
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	12
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	13
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	13
2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	14
2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	15
2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	15
2.6.3.2 Studienpool.....	18
2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	18
2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	19

2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	19
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	19
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	19
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	19
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	19
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	20
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	20
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	20
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	20
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	20
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	21
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	21
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	23
3.2.1	Behandlungsdauer	23
3.2.2	Verbrauch	24
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile	25
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	25
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	26
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	26
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	27
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
5	Literatur	32
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tildrakizumab	3
Tabelle 3: Tildrakizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tildrakizumab	6
Tabelle 5: Tildrakizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	12
Tabelle 6: Tildrakizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	26
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	27
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NB-UVB	Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tildrakizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.11.2018 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 externer Sachverständiger (einer Beraterin / 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.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tildrakizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.11.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tildrakizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt	Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Fototherapie (NB-UVB, Fotosoletherapie) oder Secukinumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm);
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Fragestellung 1

Der pU legt für Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt) Ergebnisse unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Als Vergleichstherapie wählt er Fumarsäureester aus.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 des vorliegenden Anwendungsgebietes irrelevant, weil Fumarsäureester keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Der pU begründet nicht, warum er sich auf eine nicht mehr aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht und damit von der aktuellen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet (mit 6 möglichen Optionen) abweicht.

Fragestellung 2

Für Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben) wählt der pU Etanercept als Option zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. Er legt die RCT P011 zum Vergleich Tildrakizumab versus Etanercept vor.

Die vom pU vorgelegte RCT ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 des vorliegenden Anwendungsgebietes irrelevant, weil Etanercept keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Der pU begründet die Aufnahme von Etanercept als Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie zunächst mit der identischen Argumentationslinie, die er bereits im Dossier zur Nutzenbewertung Dimethylfumarat (Auftrag A17-49) in der gleichen Indikation angebracht hat. Darüber hinaus legt der pU weitere Argumente vor, die stützen sollen, dass Etanercept eine alternative zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

Die Einschätzung des pU, dass Etanercept eine alternative zweckmäßige Vergleichstherapie ist, wird nicht geteilt. Der pU liefert keine aussagekräftigen Daten, zum Beispiel in Form einer systematischen Aufbereitung der Evidenzlage, die zumindest auf eine Gleichwertigkeit von Etanercept gegenüber den anderen Biologika hindeutet. Zum Stellenwert von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie hat sich auch der G-BA bereits in den Tragenden Gründen in mehreren Bewertungsverfahren in der gleichen Indikation geäußert (zum Beispiel Aufträge A17-49 und A17-60). Der G-BA führt explizit aus: „Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen“. Auch neuere systematische Übersichtsarbeiten sprechen für die Unterlegenheit von Etanercept gegenüber den vom G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und stützen diese somit.

Insgesamt stellt die vom pU vorgelegte Argumentation die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage.

Zusammenfassung

Der pU legt weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 relevante Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei

erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tildrakizumab im Vergleich zur 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 Tildrakizumab.

Tabelle 3: Tildrakizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt	Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Fototherapie (NB-UVB, Fotosoletherapie) oder Secukinumab	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tildrakizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt	Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Fototherapie (NB-UVB, Fotosoletherapie) oder Secukinumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm);
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht, sondern benennt für Fragestellung 1 Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab. Davon wählt er Fumaderm, ein Fumarsäureester-Gemisch, aus. Für Fragestellung 2 benennt der pU Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab oder Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie. Davon wählt er Etanercept aus.

Die Einschätzung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht geteilt. Fumarsäureester und Etanercept sind jeweils keine Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie nur auf das Beratungsgespräch vom 21.09.2017 und damit auf einen veralteten und nicht mehr aktuellen Stand der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Ein weiteres Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und somit das letztendlich gültige Beratungsgespräch vom 23.08.2018 nennt der pU lediglich ohne Beschreibung von Inhalten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte

kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tildrakizumab (Stand zum 01.10.2018)
- bibliografische Recherchen zu Tildrakizumab (letzte Suche am 01.10.2018)
- Suche in Studienregistern zu Tildrakizumab (letzte Suche am 04.10.2018)
- bibliografische Recherchen zur Vergleichstherapie des pU (letzte Suche am 01.10.2018)
- Suche in Studienregistern zur Vergleichstherapie des pU (letzte Suche am 08.10.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tildrakizumab (letzte Suche am 26.11.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Studienpool des pU

Mit seiner Informationsbeschaffung hat der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Tildrakizumab mit den von ihm benannten Optionen seiner Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt, identifiziert.

Für sein Dossier hat der pU neben direkt vergleichenden RCTs nach RCTs gesucht, die sich für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich mit den von ihm benannten Optionen seiner Vergleichstherapie für die Population der Fragestellung 1 eignen. Für Tildrakizumab identifizierte der pU die RCT P011 [3,4] zum Vergleich Tildrakizumab versus Etanercept und damit Etanercept als einzigen möglichen Brückenkomparator. Für seine Optionen seiner Vergleichstherapie hat der pU keine RCT identifiziert, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Etanercept eignet. Somit legt der pU keinen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs vor.

Der pU legt im Dossier Ergebnisse unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Für Tildrakizumab hat der pU die beiden Studien P011 und P010 [4,5] identifiziert, von denen er für eine Teilpopulation jeweils die Studienarme Tildrakizumab in der Dosierung 100 mg heranzieht. Für die Vergleichstherapie hat sich der pU in seiner Informations-

beschaffung auf die Suche von Studien mit Fumaderm, einem Fumarsäureester-Gemisch, beschränkt und die RCTs PRIME [6], RHBZ [7] und POLARIS [8] identifiziert, von denen er jeweils die Studienarme mit Fumaderm heranzieht.

Fumarsäureester ist keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1

Die vom pU vorgelegten Daten unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie irrelevant, weil Fumarsäureester keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt (Fragestellung 1). Der pU begründet nicht, warum er sich auf eine nicht mehr aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht und damit von der aktuellen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet (mit 6 möglichen Optionen) abweicht.

Insgesamt legt der pU für die Bewertung von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt, keine relevanten Daten vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt, keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Tildrakizumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der vorgelegten Daten einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tildrakizumab (Stand zum 01.10.2018)
- bibliografische Recherchen zu Tildrakizumab (letzte Suche am 01.10.2018)
- Suche in Studienregistern zu Tildrakizumab (letzte Suche am 04.10.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tildrakizumab (letzte Suche am 26.11.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Tildrakizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Studienpool des pU

Mit den genannten Schritten der Informationsbeschaffung hat der pU die Studie P011 identifiziert, die er als relevant für seine Nutzenbewertung einschätzt.

Die Studie P011 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit vorwiegender Plaque-Psoriasis seit mindestens 6 Monaten, für die eine Fototherapie oder systemische Therapie infrage kommt. Von dieser mehrarmigen Studie zieht der pU für Fragestellung 2 unter Verwendung einer Teilpopulation die beiden Studienarme zum Vergleich von Tildrakizumab in der Dosierung 100 mg und Etanercept zur Bewertung heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da die vom pU gewählte Vergleichsintervention Etanercept keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Fragestellung 2 ist (siehe Abschnitt 2.2).

Etanercept ist keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2

Nach Auffassung des pU ist der Wirkstoff Etanercept als Option zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 des vorliegenden Anwendungsgebietes aufzunehmen.

Der pU begründet die Aufnahme von Etanercept als Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der identischen Argumentationslinie, die er bereits im Dossier zur Nutzenbewertung Dimethylfumarat in der gleichen Indikation angebracht hat [9]. Demnach i) stehe Etanercept in

den Leitlinien auf einer Stufe mit den anderen Biologika bzw. würden diese keine Einschränkung für Etanercept vornehmen, ii) gebe es nur wenig direkt vergleichende Studien zu Etanercept, iii) sei die Evidenzlage in der Erhaltungstherapie schwach und ein „Ranking“ der Biologika nicht möglich und iv) werde Etanercept häufiger in der Versorgung eingesetzt als beispielsweise Infliximab.

Über seine oben dargestellte Argumentationslinie hinaus zitiert der pU im für die aktuelle Nutzenbewertung vorliegenden Dossier zusätzlich die 2 systematischen Übersichtsarbeiten Nast 2015 und Correr 2013 [10,11], die der G-BA in der Beratung im Jahr 2017 genannt habe. Der pU argumentiert auf Basis der beiden Übersichtsarbeiten, dass es in der „Wirksamkeit“ für Etanercept gegenüber Adalimumab keinen bedeutsamen Unterschied gebe und sogar eine leichte Überlegenheit im Auftreten schwerer unerwünschter Nebenwirkungen. Des Weiteren zeige eine Vielzahl von Publikationen, dass Etanercept ein besseres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil als Adalimumab und Infliximab habe [12-16]. Zudem sei der Ausschluss von Etanercept aufgrund eines möglicherweise schlechteren Wirksamkeitsprofils gegenüber anderen Bestandteilen der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die ebenfalls sehr hohe Heterogenität der unterschiedlichen Wirkstoffe in der Vergleichstherapie für Fragestellung 1 nicht nachvollziehbar.

Die Einschätzung des pU, dass Etanercept eine alternative zweckmäßige Vergleichstherapie ist, wird nicht geteilt.

Zur Kommentierung der Argumentationslinie, die der pU bereits in seinem Dossier zu Dimethylfumarat angeführt hat, wird auf die Nutzenbewertung A17-49 verwiesen [17]. Auch mit den darüber hinausgehenden Argumenten liefert der pU keine aussagekräftigen Daten, zum Beispiel in Form einer systematischen Aufbereitung der Evidenzlage, die zumindest auf eine Gleichwertigkeit von Etanercept gegenüber den anderen Biologika hindeutet. So bilden die 2 vom pU zitierten systematischen Übersichtsarbeiten Nast 2015 und Correr 2013 kein vollständiges Bild der Evidenzlage. Vielmehr basieren die vom pU zitierten Publikationen für seine Argumentation zum „Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil“ von Etanercept maßgeblich auf beispielsweise einer kleinen RCT, Registerdaten, retrospektiven Kohortenstudien oder narrativen Übersichtsarbeiten [12-16].

Für eine systematische Übersicht der Evidenzlage sei auf die Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zum Wirkstoff Tildrakizumab verwiesen [18]. Zum Stellenwert von Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie hat sich der G-BA bereits in den Tragenden Gründen in mehreren Bewertungsverfahren in der gleichen Indikation geäußert. Er führt dabei an, dass sich „anhand der vorliegenden Evidenz für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika“ zeigt [19-21]. In keinem dieser Verfahren wurde Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet. Dies führt der G-BA auch explizit aus: „Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren

Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen.“ [20,21].

Auch neuere systematische Übersichtsarbeiten zur Induktions- (beispielsweise [22]) und Langzeittherapie (beispielsweise [23]) sprechen für die Unterlegenheit von Etanercept gegenüber den vom G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und stützen diese somit.

Insgesamt stellt die vom pU vorgelegte Argumentation die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Tildrakizumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, dar.

Tabelle 5: Tildrakizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt	Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Fototherapie (NB-UVB, Fotosoletherapie) oder Secukinumab	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt: Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab. Er wählt Fumarsäureester aus. Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, benennt der pU Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab oder Etanercept. Dabei wählt er Etanercept aus.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf das Beratungsgespräch vom 21.09.2017. Ein weiteres, späteres Beratungsgespräch vom 23.08.2018 zitiert der pU zwar, führt hierzu aber nur aus, dass dies zur Planung einer neuen Studie für Tildrakizumab für die Fragestellung 1 des vorliegenden Anwendungsgebietes stattfand. Der pU beschreibt, dass in diesem Beratungsgespräch unter anderem Fragen zum Studiendesign, der Patientenrelevanz einiger Endpunkte, zum Komparator und zur Patientenpopulation mit dem G-BA diskutiert wurden. Die für das vorliegende Anwendungsgebiet aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie nennt der pU nicht. Gemäß für die vorliegende Dossierbewertung gehaltener Rücksprache mit dem G-BA hat dieser den pU über die neue zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet informiert. Diese wurde wie folgt vom G-BA definiert: die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tildrakizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,

- für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt, ist: Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Fototherapie (Schmalband-UVB, Fotosoletherapie) oder Secukinumab
- die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, ist: Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Die dem pU vor der Dossiereinreichung mitgeteilte zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt der pU nicht. Vielmehr legt der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.1.2) auf Basis einer nicht mehr aktuellen Definition dar, dass er der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht folgt, sondern die zu Beginn dieses Abschnitts genannten Optionen als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzieht.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der aktuell geltenden zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4).

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU unterscheidet in seinem Dossier zur Untersuchung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tildrakizumab zwischen den folgenden 2 Fragestellungen:

- Für die Fragestellung 1 (vom pU als Teilanwendungsgebiet A benannt) untersucht der pU erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, mit einer solchen allerdings bisher nicht behandelt wurden. Als Vergleichstherapie nennt der pU Fumarsäureester (Fumaderm).
- Für die Fragestellung 2 (vom pU als Teilanwendungsgebiet B benannt) untersucht der pU erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Dabei handelt es sich gemäß pU um alle Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte. Neben den bereits erwähnten Therapien Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA gehören laut pU dazu auch die ebenfalls zugelassenen Biologika sowie die systemischen Therapien Acitretin, Apremilast und Kortikosteroide. Als Vergleichstherapie nennt der pU Etanercept.

Für beide Fragestellungen untersucht der pU patientenrelevante Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz.

Die Fragestellungen des pU sind nicht angemessen. Dies liegt hauptsächlich daran, dass die vom pU jeweils benannten Vergleichstherapien keine Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4). Darüber hinaus begründet der pU nicht, warum er von der Definition der Patientenpopulationen gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA abweicht. Außerdem ist insbesondere für Fragestellung 2 unklar, ob die vom pU benannte Population sich nur in der Bezeichnung oder in der Definition von der des G-BA unterscheidet. Die Abweichungen zur Population haben letztendlich keine Konsequenz für die Nutzenbewertung, da für beide Fragestellungen keine relevanten Daten vorliegen.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen 1 und 2 orientieren sich an der Festlegung und Formulierung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zur ausführlichen Begründung siehe die Abschnitte 2.3 und 2.4. Für die Aufteilung der Patientengruppen bedeutet dies für Fragestellung 1, dass Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt, betrachtet werden und für Fragestellung 2 Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben.

Einschlusskriterien

Der pU definiert getrennte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für einen direkten Vergleich, einen adjustierten und nicht adjustierten indirekten Vergleich. Dabei beziehen sich die Kriterien bezüglich eines adjustierten bzw. nicht adjustierten indirekten Vergleichs ausschließlich auf Fragestellung 1. Die vom pU definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind nur in Teilen angemessen. Nicht angemessene Definitionen beziehen sich maßgeblich auf folgende Kriterien:

Population

In seinen Kriterien für einen direkten Vergleich definiert der pU keine getrennten Einschlusskriterien für Fragestellung 1 und 2. Somit ist unklar, wie der pU die Studienpopulationen für die jeweilige Fragestellung in den von ihm herangezogen Studien selektiert.

Vergleichstherapie

Die vom pU definierten Vergleichstherapien (für den direkten Vergleich unter Studienkomparator, für den adjustierten und nicht adjustierten indirekten Vergleich unter Intervention benannt) entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4).

Endpunkte

Der pU schränkt bei seinen Einschlusskriterien für den nicht adjustierten indirekten Vergleich die Endpunkte entgegen den Kriterien zum Studieneinschluss für einen direkten und adjustierten indirekten Vergleich ein, indem er für bestimmte Endpunkte vergleichbare Auswertungen fordert. Ausreichend ähnliche Auswertungen sind zwar relevant, allerdings bleibt unklar, warum der pU dies an dieser Stelle für einige Endpunkte explizit macht. Dieses Vorgehen ist nicht angemessen.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung sicherzustellen.

Studienselektion

Die vom pU verwendeten Selektionskriterien bezüglich des Komparator sind nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.6.2).

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Studienselektion nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Die Überprüfung ergab keine relevante RCT zu Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Für seine Fragestellung 2 (in Modul 4 A als „Teilanwendungsgebiet B“ bezeichnet) findet der pU eine direkt vergleichende RCT zum Vergleich von Tildrakizumab mit Etanercept, die er als relevant einschließt. Da er für die Fragestellung 1 (in Modul 4 A als „Teilanwendungsgebiet A“ bezeichnet) keine direkt vergleichende RCT zu den von ihm definierten Optionen einer Vergleichstherapie findet, strebt er einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs an.

Der pU hat für Tildrakizumab zu Fragestellung 1 gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs beschrieben.

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste zu Tildrakizumab des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU für Fragestellung 1 eine separate bibliografische Recherche zu den von ihm gewählten Vergleichstherapien Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat und Secukinumab durchgeführt.

Die Recherche des pU zu den von ihm gewählten Vergleichstherapien ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU für Fragestellung 1 separate Suchen in Studienregistern zu den von ihm gewählten Vergleichstherapien Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat und Secukinumab durchgeführt.

Die Suchen des pU zu den von ihm gewählten Vergleichstherapien sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Tildrakizumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich.

Die Informationsbeschaffung des pU zu den von ihm gewählten Vergleichstherapien Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat und Secukinumab ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU keinen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs für die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab vorlegt.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat zu seiner Fragestellung 1 für einen Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien eine separate Recherche in bibliografischen Datenbanken nach Tildrakizumab und der von ihm gewählten Vergleichstherapie Fumarsäureester durchgeführt.

Für die Suche in Studienregistern wurden vom pU gemeinsame Suchen für den direkten beziehungsweise indirekten Vergleich auf Basis von RCTs und die weiteren Untersuchungen zu Tildrakizumab beziehungsweise der von ihm gewählten Vergleichstherapie Fumarsäureester durchgeführt. Die Überprüfung dieser Suchen in Studienregistern ist bereits im Abschnitt zum direkten beziehungsweise indirekten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Studienliste des pU

Der pU legt für die weiteren Untersuchungen unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine Liste seiner Studien vor.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Tildrakizumab und der von ihm gewählten Vergleichstherapie Fumarsäureester durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für seine Fragestellung 1 („Teilanwendungsgebiet A“) sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zur Fragestellung 1 für einen Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist aufgrund der fehlenden Studienliste des pU nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA irrelevant sind (siehe Abschnitt 2.3).

2.6.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU betrachtet für Fragestellung 1 einzelne Arme verschiedener Studien. Hierzu legt er aus den RCTs P010 und P011 jeweils aus dem Studienarm Tildrakizumab 100 mg eine Teilpopulation vor. Als Komparator legt der pU Daten der RCTs PRIME, RHBZ und POLARIS vor, von denen er jeweils den Studienarm Fumaderm heranzieht.

Für Fragestellung 2 legt der pU die Ergebnisse für den Vergleich von Tildrakizumab mit Etanercept für eine Teilpopulation der RCT P011 vor.

Die vom pU vorgelegten Daten sind zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Dies ist in den Abschnitten 2.3 und 2.4 der vorliegenden Nutzenbewertung erläutert.

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine relevanten Daten vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tildrakizumab herangezogen. Der pU präsentiert jedoch für Fragestellung 1 Ergebnisse unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien im Abschnitt zu indirekten Vergleichen auf Basis von RCTs (Abschnitt 4.3.2.1 des Dossiers). Zur Kommentierung siehe Abschnitt 2.6.7.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tildrakizumab herangezogen.

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Der pU präsentiert für Fragestellung 1 Ergebnisse unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Die vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie irrelevant (siehe Abschnitt 2.3). Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien werden daher nicht kommentiert.

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die RCTs P010, P011, PRIME, RHBZ und POLARIS, aus denen er einzelne Arme für Fragestellung 1 gegenüberstellt sowie auf den direkten Vergleich aus der RCT P011 für Fragestellung 2. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die für die Fragestellungen 1 und 2 vorliegenden Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4).

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tildrakizumab eingesetzt.

Der pU begründet in Modul 4 A, Abschnitt 4.5.1, die Vorlage von nicht adjustierten indirekten Vergleichen. Die Vorlage dieser Daten (Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien) wird im folgenden Abschnitt unter weitere Untersuchungen kommentiert.

2.6.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU begründet die Vorlage weitere Untersuchungen („nicht-adjustierte indirekte Vergleiche“) in Modul 4 A, Abschnitt 4.5.1, damit, dass keine direkt vergleichenden Studien mit Tildrakizumab im Vergleich zur vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Bei den vorgelegten Daten handelt es sich um die Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien zu Tildrakizumab und dem Fumarsäureester Fumaderm. Auf eine Kommentierung wird verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten irrelevant sind (siehe Abschnitt 2.3).

2.6.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Auf eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte wird verzichtet, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Plaque-Psoriasis nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Tildrakizumab angezeigt zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [24].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen.

Fragestellung 1

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt.

Fragestellung 2

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis bereits nachweislich verbessert werden konnte. Einen therapeutischen Bedarf sieht er in der Bereitstellung von weiteren wirksamen und gut verträglichen Therapiealternativen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU gibt an, dass die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf den Angaben des G-BA im Beschluss zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Secukinumab aus dem Jahr 2015 basiert [25].

Aus dem entsprechenden Nutzendossier zu Secukinumab geht hervor, dass die Herleitung der Zielpopulation für Fragestellung 1 auf einer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes zur Prävalenz der Psoriasis sowie auf Angaben aus der Literatur zu den angesetzten Patientenanteilen beruhte [26]. Die im Beschluss zu Secukinumab bezifferte Zielpopulation für Fragestellung 2 geht aus dem Nutzendossier zu Apremilast aus dem Jahr 2015 hervor [27]. Darin wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis einer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH ermittelt.

Der pU setzt davon ausgehend eine Spanne von 19 800 bis 137 300 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und eine Spanne von 32 400 bis 97 100 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2 an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU bezieht die jeweilige Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Beschluss des G-BA zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 [25]. Dem Beschluss liegen die vom pU angegebenen Patientenzahlen in den Dossiers zu Secukinumab und Apremilast aus dem Jahr 2015 zugrunde [26,27].

Im Verfahren zu Secukinumab wurde die Patientengruppe für Fragestellung 1 definiert als erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und / oder Fototherapie geeignet sind [26]. Im Dossier zu Secukinumab basierte die Herleitung auf Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie abzüglich derer, die auf eine konventionelle systemische Therapie nicht ansprechen. Im vorliegenden Verfahren wird die Patientengruppe für Fragestellung 1 definiert als erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen. Es ist fraglich, ob die Patientenzahlen aus dem Dossier zu Secukinumab ausschließlich die Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis abbilden, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen. Daher ist die Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 insgesamt unsicher.

Die Zielpopulation für Fragestellung 2 entspricht weitgehend der Patientengruppe aus dem Dossier zu Apremilast aus dem Jahr 2015 [27]. In der entsprechenden Dossierbewertung zu Apremilast wurde die ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel bewertet. Es ist jedoch weiterhin zu berücksichtigen, dass diese insbesondere aufgrund einer Diskrepanz zwischen den herangezogenen Quellen für den Anteil der mittelschweren bis schweren Form der Plaque-Psoriasis mit Unsicherheit behaftet ist [28].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass sich in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen für die Prävalenz der Psoriasis ergeben [29]. Eine tabellarische Darstellung weist er für diesen Abschnitt nicht aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 wurden vom G-BA Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Fototherapie (NB-UVB, Fotoeletherapie) oder Secukinumab festgelegt.

Für Fragestellung 2 hat der G-BA Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab festgelegt.

Der pU berechnet die Kosten von Tildrakizumab sowie für Fragestellung 1 die Kosten von Ciclosporin, Methotrexat und Secukinumab. Für Fragestellung 2 stellt er die Kosten von Adalimumab, Infliximab, Secukinumab und Ustekinumab dar. Die Kosten von Adalimumab, Ixekizumab und der Fototherapie für Fragestellung 1 sowie von Ixekizumab für Fragestellung 2 vernachlässigt der pU.

Zusätzlich weist der pU Kosten für Fumarsäureester und Etanercept aus. Da Fumarsäureester und Etanercept jedoch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA festgelegt wurden, werden die Angaben in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für Adalimumab gibt der pU die Kosten für 2 unterschiedliche Präparate an. In dieser Nutzenbewertung wird ausschließlich das wirtschaftlichere Präparat berücksichtigt.

Für Methotrexat gibt der pU neben der Darreichungsform Tabletten auch die Kosten für Fertigspritzen an. Da Tabletten die wirtschaftlichere Alternative darstellen, werden die Angaben zu Methotrexat-Fertigspritzen in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Plaque-Psoriasis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [24,30-35].

Für Tildrakizumab und Infliximab gibt der pU jeweils 1 Gabe alle 12 Wochen an, für Ustekinumab gibt er 1 Gabe alle 8 Wochen an und verweist dabei auf die Fachinformationen [24,34,35]. Daraus leitet er 4,3 beziehungsweise 6,5 Behandlungstage pro Jahr ab.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tildrakizumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [24,30-35].

Der Verbrauch von Ciclosporin und Infliximab wird in Abhängigkeit des Körpergewichts ermittelt [30,34]. Der pU rechnet gemäß aktuellem Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg [36].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tildrakizumab ist mit Stand vom 15.11.2018 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu Tildrakizumab geben korrekt diesen Stand wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2018.

Für Ciclosporin, Methotrexat und Infliximab liegen Festbeträge vor. Der pU gibt diese korrekt wieder, berücksichtigt in seiner Berechnung jedoch nicht den Herstellerrabatt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Tildrakizumab sowie die medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformationen [24,30-35] und geben korrekt den Stand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs in der Fassung vom 4. Quartal 2018 wieder [37].

Die Angaben zu den Kosten von Infliximab für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind korrekt, diese werden jedoch bei den Jahrestherapiekosten nicht aufgeführt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Tildrakizumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 20 785,63 € pro Patientin beziehungsweise pro Patient. Diese Angabe entspricht den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben für die Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformation und liegen in einer plausiblen Größenordnung.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien befinden sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Secukinumab, Adalimumab und Ustekinumab sind nachvollziehbar und plausibel. Für Ciclosporin, Methotrexat und Infliximab liegt eine geringfügige Überschätzung der Arzneimittelkosten vor, da der pU zu diesen Wirkstoffen nicht den Herstellerrabatt für den jeweiligen Festbetrag berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien in einer plausiblen Größenordnung.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe vernachlässigt der pU für Infliximab in der Darstellung zu den Jahrestherapiekosten.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert Aspekte der Kontraindikationen, Therapieabbrüche im Rahmen klinischer Studien sowie Marktanteile von Tildrakizumab und anderen systemischen Therapien im Anwendungsgebiet. Darüber hinaus nimmt er an, dass der primäre Einsatz von Tildrakizumab im Anwendungsgebiet der Fragestellung 2 erfolgt. Für Fragestellung 2 ist laut pU jedoch aufgrund der von ihm diskutierten Einflussfaktoren derzeit keine belastbare Abschätzung der Versorgungsanteile möglich.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist für Fragestellung 1 insgesamt unsicher, da sich die zugrunde liegende Patientenzahl auf Basis des Dossiers zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 [26] auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bezieht, die für eine systemische und / oder Fototherapie geeignet sind. Ob diese ausschließlich die Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis abbilden, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen, ist unklar.

Für Fragestellung 2 ist die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Tildrakizumab, Secukinumab, Adalimumab und Ustekinumab sind nachvollziehbar und plausibel. Für Ciclosporin, Methotrexat und Infliximab liegt eine geringfügige Überschätzung der Arzneimittelkosten vor, da der pU zu diesen Wirkstoffen nicht den Herstellerrabatt für den jeweiligen Festbetrag berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien in einer plausiblen Größenordnung.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe vernachlässigt der pU für Infliximab in der Darstellung zu den Jahrestherapiekosten.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tildrakizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Tildrakizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt	Adalimumab oder Ciclosporin oder Ixekizumab oder Methotrexat oder Fototherapie (NB-UVB, Fotosoletherapie) oder Secukinumab	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	Adalimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tildrakizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt	19 800–137 300	Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist für Fragestellung 1 insgesamt unsicher, da sich die zugrunde liegende Patientenzahl auf Basis des Dossiers zu Secukinumab aus dem Jahr 2015 [26] auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bezieht, die für eine systemische und / oder Fototherapie geeignet sind. Ob diese ausschließlich die Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis abbilden, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt, ist unklar.
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	32 400–97 100	Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist für Fragestellung 2 in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € ^b	Kommentar
Tildrakizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt	20 785,63 ^c	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Secukinumab		21 997,52 ^c	
Ciclosporin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine erstmalige systemische Therapie infrage kommt	2901,36–5450,12 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine geringfügige Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt vernachlässigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in der Größenordnung plausibel.
Methotrexat		127,15–265,31 ^{c, d}	
Tildrakizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben	20 785,63 ^c	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Adalimumab		13 915,62 ^{c, e}	
Ustekinumab		20 785,63 ^c	
Secukinumab		21 997,52 ^c	
Infliximab		19 959,31 ^{c, f}	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine geringfügige Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt vernachlässigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in der Größenordnung plausibel.

a: In Abweichung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vernachlässigt der pU die Darstellung der Kosten von Adalimumab, Ixekizumab und der Fototherapie (Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm), Fotosoletherapie) für Fragestellung 1 sowie von Ixekizumab für Fragestellung 2.
b: Angabe des pU
c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
d: Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Jahrestherapiekosten von Methotrexat-Tabletten. Der pU hat darüber hinaus die Kosten von Methotrexat-Fertigspritzen in Modul 3 A des Dossiers dargestellt.
e: Für Adalimumab weist der pU die Kosten für 2 Präparate aus. In dieser Nutzenbewertung wird ausschließlich das wirtschaftlichere Präparat berücksichtigt.
f: Für Infliximab weist der pU korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe aus. Diese sind jedoch in den Jahrestherapiekosten nicht enthalten.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 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.

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

Dosierung

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

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

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Ilumetri wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionsstellen sollten variiert werden. Ilumetri sollte nicht in von Plaque-Psoriasis betroffene oder schmerzempfindliche, geprellte, rote, harte, dicke oder schuppige Hautbereiche injiziert werden. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Jede Fertigspritze ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Es wird die gesamte Menge an Tildrakizumab entsprechend der in der Packungsbeilage enthaltenen Gebrauchsanleitung injiziert. Nach einer sachgemäßen Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Ilumetri selbst injizieren, wenn ein Arzt dies für angebracht hält. Der Arzt sollte jedoch entsprechende medizinische Nachkontrollen der Patienten sicherstellen. Die Patienten sind anzuweisen, die gesamte Menge an Ilumetri gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage zu injizieren.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Infektionen

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

Untersuchung auf Tuberkulose vor der Behandlung

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

Überempfindlichkeit

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

Impfungen

Vor dem Einleiten der Therapie mit Tildrakizumab sollte die Durchführung aller angebrachten Impfungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfrichtlinien erwogen werden. Nach einer Verabreichung von Lebendimpfstoffen (viral oder bakteriell) wird empfohlen, mindestens 4 Wochen zu warten, bevor die Behandlung mit Tildrakizumab eingeleitet wird. Während und für mindestens 17 Wochen nach der Behandlung mit Ilumetri sollten die Patienten keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Impfstoffe

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

Wechselwirkungen mit Cytochrom P450

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

Wechselwirkungen mit anderen Immunsuppressiva oder mit Phototherapie

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Merck, Sharp & Dohme. A study to evaluate the efficacy and safety/tolerability of subcutaneous tildrakizumab (SCH 900222/MK-3222) in participants with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis followed by a long-term extension study (MK-3222-011): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 01.03.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01729754?term=NCT01729754&rank=1>.
4. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet 2017; 390(10091): 276-288.
5. Merck, Sharp & Dohme. A study to evaluate the efficacy and safety of subcutaneous MK-3222, que followed by an optional long-term safety extension study, in participants with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis (MK-3222-010): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 01.03.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01722331?term=tildrakizumab&rank=5>.
6. Sticherling M, Mrowietz U, Augustin M, Thaçi D, Melzer N, Hentschke C et al. Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating subjects with moderate to severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. Br J Dermatol 2017; 177(4): 1024-1032.
7. Eli Lilly. A study of ixekizumab (LY2439821) in participants with moderate-to-severe plaque psoriasis naive to systemic treatment: study details [online]. In: ClinicalTrial.gov. 2016 [Zugriff: 20.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634801>.
8. Janssen-Cilag. A study to compare the efficacy of guselkumab to fumaric acid esters for the treatment of participants with moderate to severe plaque psoriasis (POLARIS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriff: 20.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951533?term=polaris&draw=1&rank=10>.
9. Almirall Hermal. Dimethylfumarat (Skilarence): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.09.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/317/>.

10. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2015; 135(11): 2641-2648.
11. Correr CJ, Rotta I, De Souza Teles T, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM et al. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica* 2013; 29(Suppl 1): S17-S31.
12. De Vries AC, Thio HB, De Kort WJ, Opmeer BC, Van der Stok HM, De Jong EM et al. A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study. *Br J Dermatol* 2017; 176(3): 624-633.
13. VA Pharmacy Benefits Management Services. Biologics for psoriasis and psoriatic arthritis [online]. 2013 [Zugriff: 06.12.2017]. URL: <https://www.pbm.va.gov/clinicalguidance/drugmonographs/BiologicsinPsoriasisandPsoriaticArthritisMonographandLiteratureReview.pdf>.
14. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol* 2015; 151(9): 961-969.
15. Brunasso AMG, Puntoni M, Salvini C, Delfino C, Curcic P, Gulia A et al. Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: a study of 103 Italian patients. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(1): 44-49.
16. Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S et al. Safety of anti-TNF α agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012; 34(4): 548-560.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dimethylfumarat (Psoriasis vulgaris): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-49 [online]. 22.12.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 573). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-49_Dimethylfumarat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tildrakizumab: zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/414/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ixekizumab [online]. 17.08.2017 [Zugriff: 18.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis) [online]. 16.03.2018 [Zugriff: 18.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4875/2018-03-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_D-316_TrG.pdf.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Guselkumab [online]. 17.05.2018 [Zugriff: 14.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4987/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_TrG.pdf.

22. Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf DA, Pearson SD, Linder JA. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79(1): 135-144.e137.

23. Sawyer LM, Cornic L, Levin LA, Gibbons C, Møller AH, Jemec GB. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 05.10.2018 [Epub ahead of print].

24. Almirall. Ilumetri 100 mg-Injektionslösung in einer Fertigspritze. 09.2018; (09/2018).

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab [online]. 27.11.2015 [Zugriff: 17.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.

26. Novartis Pharma. Secukinumab (Cosentyx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.05.2015 [Zugriff: 31.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/#tab/dossier>.

27. Celgene. Apremilast (Otezla): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 13.02.2015 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/161/#tab/dossier>.

28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apremilast: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-09 [online]. 13.05.2015 [Zugriff: 18.05.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 302). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-09_Apremilast_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

29. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maaßen D et al. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005–2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res* 2016; 308(6): 389-400.

30. Novartis Pharma. Sandimmun Optoral Weichkapseln: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 23.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Hexal. MTX Hexal Tabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 23.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. Novartis Pharma. Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 23.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Biogen, Samsung Bioepis. Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 23.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. MSD. Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 23.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. Janssen. Stelara 45 mg/90 mg Injektionslösung, Stelara 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 23.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 20.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
37. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 02.11.2018]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2018.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 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 „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. 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 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Nast, Alexander	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Grosser, Marius, Deutscher Psoriasis Bund e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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