



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Spesolimab

Vom 20. Juli 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	12
4.	Verfahrensablauf .....	12
5.	Beschluss .....	14
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	19
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>21</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	21
2.	Bewertungsentscheidung .....	21
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	21
2.2	Nutzenbewertung .....	21
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>22</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	23
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	27
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	28
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	28
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29
5.1	Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	29
5.2	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	57
5.3	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	70

<b>5.4</b>	<b>Stellungnahme Deutsche Dermatologische Gesellschaft .....</b>	<b>73</b>
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>80</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>80</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>101</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Spesolimab am 1. Februar 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 20. Januar 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Spesolimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des

pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Spesolimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Spesolimab (Spevigo) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.07.2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

#### Erwachsene mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten Schub

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Spesolimab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und Best-Supportive-Care

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet der pustulösen Psoriasis sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
  - systemische Glukokortikoide
  - topische Glukokortikoide
  - Dapson
- zu 2. Im Anwendungsgebiet der Therapie eines akuten Schubes der generalisierten pustulösen Psoriasis sind keine nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.
- zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder von nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Für die Therapie der GPP liegen keine spezifischen Leitlinien vor. In Ermangelung aussagekräftiger Studien wurden in allgemeinen Leitlinien zur Psoriasis-Therapie lediglich sehr eingeschränkte Handlungsempfehlungen zur Therapie der GPP ausgesprochen. Insgesamt kann kein etablierter Therapiestandard für die GPP abgeleitet werden.

In der klinischen Praxis liegt der Fokus bei der Behandlung des akuten Schubes der GPP meist darin, primär die ausgeprägten Entzündungsreaktionen abzufangen, die oftmals mit Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl einhergehen.

Die teilweise zur Schubkontrolle der GPP eingesetzten Wirkstoffe wie bspw. Ciclosporin, Retinoide, Dapson und Biologika haben (bis auf Dapson) keine Zulassung für die Behandlung der GPP. Systemische Glukokortikoide besitzen eine breite Zulassung zur Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen, die Wirkstoffe Prednison und Prednisolon besitzen zusätzlich eine explizite Zulassung für die Psoriasis pustulosa, und können zur Schubeindämmung eingesetzt werden.

In der Gesamtschau erachtete der G-BA für die Behandlung eines akuten Schubes der GPP zunächst systemische Glukokortikoide als zweckmäßige Vergleichstherapie für Spesolimab.

### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden nur für einen Teil der betroffenen Patientinnen und Patienten infrage kommt, da die Nutzen-Risiko-Abwägung u.a. aufgrund von Kontraindikationen oder Rebound-Effekten nach Absetzen die jeweils patientenindividuell abzuwägen ist.

Es werden neben den zugelassenen systemischen Glukokortikoiden off-label Therapieversuche eingesetzt, woraus sich jedoch kein genereller Therapiestandard

ableiten lässt. Weiterhin steht eine supportive Therapie zur Behandlung der Symptome der Entzündungsreaktion zur Verfügung.

In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA für die Behandlung eines akuten Schubes der GPP eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Spesolimab.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Spesolimab wie folgt bewertet:

#### Erwachsene mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten Schub

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem akuten Schub einer generalisierten pustulösen Psoriasis ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Spesolimab die Studie EFFISAYIL 1 vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossene Studie EFFISAYIL 1 ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Spesolimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis zu treffen. Dies wird im Folgenden erläutert.

Bei der Studie EFFISAYIL 1 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Spesolimab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten mittelschweren bis schweren Schub.

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

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

Erhielten die Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss eine Basistherapie mit Methotrexat, Ciclosporin und / oder Retinoiden zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis, durfte diese bis zum Auftreten des Schubs im Rahmen der Studie zunächst fortgeführt werden. Die Basistherapie musste jedoch spätestens mit dem Einsetzen des Schubs vor der ersten Gabe von Spesolimab oder Placebo abgesetzt werden. Andere systemische Basistherapien zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis, wie z. B. Infliximab, Cyclophosphamid oder Kortikosteroide, mussten bereits mit einer bestimmten Vorlaufzeit vor der Behandlung des Schubs abgesetzt werden. Ca. 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten bei Studieneinschluss eine Basistherapie, die entweder mit einer bestimmten Vorlaufzeit oder spätestens mit dem Einsetzen des Schubs vor der ersten Gabe von Spesolimab oder Placebo abgesetzt werden musste. In wie weit dies zu einer

zusätzlichen Krankheitsverschlechterung geführt haben konnte – insbesondere bei Ausbleiben einer alternativen Therapiegabe – ist im Nachhinein nicht beurteilbar. Insgesamt wird dieses Vorgehen im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht angemessen eingeschätzt, insbesondere weil über 80 % der Patientinnen und Patienten, für die entsprechende retrospektive Erhebungen vorliegen, bei in der Vergangenheit aufgetretenen typischen Schüben eine Schubtherapie erhalten hatten.

Die Patientinnen und Patienten erhielten zur Behandlung des Schubs im Rahmen der Studie 900 mg Spesolimab intravenös (i. v.) oder Placebo i.v.. Zusätzlich war in beiden Studienarmen die Möglichkeit gegeben, bei Verschlechterung der Erkrankung eine Ausweichmedikation nach ärztlicher Maßgabe zu erhalten, die keinen Einschränkungen unterlag. Bis Tag 8 bestand gemäß Studienplanung in beiden Studienarmen somit zwar die Möglichkeit, bei Verschlechterung der Erkrankung nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers eine Ausweichmedikation nach ärztlicher Maßgabe zu verabreichen, gemäß Studienprotokoll wurde bei stabiler Erkrankung jedoch empfohlen, hiermit bis zur Erhebung des primären Endpunkts der Studie an Tag 8 zu warten, da an diesem Tag in beiden Studienarmen eine unverblindete Gabe von Spesolimab erfolgen konnte – sofern die Patientinnen und Patienten zuvor keine Ausweichmedikation erhalten hatten. Tatsächlich erhielten in der Studie bis Tag 8 nur vereinzelt Patientinnen und Patienten eine Ausweichmedikation. Dagegen erhielt insbesondere im Placeboarm ein großer Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund ausbleibender Besserung der Symptomatik an Tag 8 eine unverblindete Behandlung mit Spesolimab.

Die vergleichenden Auswertungen für die Studie EFFISAYIL 1 beziehen sich daher lediglich auf einen Zeitraum von 8 Tagen, da der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm an Tag 8 unverblindet Spesolimab erhielt (15 von 18 Patientinnen und Patienten [83,3 %]). Anschließende Erhebungen in der Studie beziehen sich daher maßgeblich auf den Vergleich einer unmittelbaren Therapie des Schubs mit Spesolimab gegenüber einer verzögerten Therapie mit Spesolimab. Eine vergleichende Auswertung über lediglich 8 Tage wird in der vorliegenden Indikation trotz der Betrachtung der Schubtherapie jedoch als zu kurz erachtet. Ein typischer Schub einer GPP dauert etwa eine bis vier Wochen. Vor diesem Hintergrund sind die vergleichenden Auswertungen über einen Zeitraum von 8 Tagen, wie sie für die Studie EFFISAYIL 1 vorliegen, nicht ausreichend.

Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass – aufgrund der kurzen Studiendauer – Patientinnen und Patienten sich für ein „Abwarten“ weniger Tage entschieden haben, statt eine aktive Therapie einzuleiten. Insbesondere bei der Krankheitsschwere muss davon ausgegangen werden, dass außerhalb einer Studie diese Patientinnen und Patienten therapiert worden wären.

Wie bereits beschrieben, war in der Studie EFFISAYIL 1 die Möglichkeit gegeben, dass Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Ausweichmedikation nach ärztlicher Maßgabe erhalten konnten. Die Wahl dieser Ausweichmedikation war dabei nicht eingeschränkt, sodass grundsätzlich auch die Möglichkeit der Schubtherapie mit systemischen Glukokortikoiden oder anderen Therapien bestand. Eine Ausweichmedikation (inkl. systemischer Glukokortikoide) erhielt bis Tag 8 tatsächlich jedoch nur 1 der 18 im Placeboarm der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Auch wenn, wie im Stellungnahmeverfahren verdeutlicht, für Patientinnen und Patienten eine regelhafte Therapie mit systemischen Glukokortikoiden (z.B. aufgrund des Risikos eines Rebound-Effekts) nicht geeignet ist oder von den Patientinnen und Patienten abgelehnt werden könnte, wird das Studiendesign bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kritisch gesehen, da durch dieses Design empfohlen wurde, die Patientinnen und Patienten für den Zeitraum von 8 Tagen nicht zu therapieren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund kritisch zu sehen, dass 80 % der Patientinnen und Patienten in der Vergangenheit bei Schüben eine Therapie erhalten haben.

Zusammenfassend ist die Studie EFFISAYIL 1 aufgrund der im vorliegenden Fall kurzen vergleichenden Studiendauer von 8 Tagen sowie des nicht angemessenen Absetzens der bisherigen Therapien zur Schubkontrolle, und damit ggf. einhergehender Provokation von Schüben, nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von Spesolimab zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis zu treffen.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Spevigo mit dem Wirkstoff Spesolimab.

Spesolimab ist zugelassen zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) als Monotherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und Best-Supportive-Care bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Spesolimab die Studie EFFISAYIL 1 vor. Es handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Spesolimab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten mittelschweren bis schweren Schub.

Ca. 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten bei Studieneinschluss eine Basistherapie, die entweder mit einer bestimmten Vorlaufzeit oder spätestens mit dem Einsetzen des Schubs vor der ersten Gabe von Spesolimab oder Placebo abgesetzt werden musste. In wie weit dies zu einer zusätzlichen Krankheitsverschlechterung geführt haben konnte – insbesondere bei Ausbleiben einer alternativen Therapiegabe – ist im Nachhinein nicht beurteilbar. Insgesamt wird dieses Vorgehen im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht angemessen eingeschätzt.

Die vergleichenden Auswertungen für die Studie EFFISAYIL 1 beziehen sich lediglich auf einen Zeitraum von 8 Tagen, da der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm an Tag 8 unverblindet Spesolimab erhielt. Eine vergleichende Auswertung über lediglich 8 Tage wird in der vorliegenden Indikation trotz der Betrachtung der Schubtherapie jedoch als zu kurz erachtet. Ein typischer Schub einer GPP dauert etwa eine bis vier Wochen.

Zusammenfassend ist die Studie EFFISAYIL 1 aufgrund der im vorliegenden Fall kurzen vergleichenden Studiendauer von 8 Tagen sowie der nicht angemessenen Therapie zur Schubkontrolle nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von Spesolimab zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis zu treffen.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A23-05) zugrunde gelegt. Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung stationär behandelte Patientinnen und Patienten, sowie der Möglichkeit, dass Betroffene als einen Schub pro Jahr erleiden können, insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Spevigo (Wirkstoff: Spesolimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juli 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spevigo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spevigo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Spesolimab muss durch in der Therapie von entzündlichen Hauterkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2023).

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte unter der Annahme, dass ein Patient/ eine Patientin nur eine Schubtherapie pro Jahr erhält, weitere Behandlungen aufgrund von erneut auftretenden Schüben werden in den Jahrestherapiekosten daher nicht abgebildet.

#### Behandlungsdauer:

Gemäß Fachinformation kann für die Schubbehandlung einer GPP mit Spesolimab bei persistierender Schubsymptomatik nach initialer Dosis eine weitere Dosis (nach 8 Tagen) verabreicht werden. Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet.

Gemäß Fachinformation werden keine Empfehlungen zur Dauer der Therapie mit den Glukokortikoiden Prednison und Prednisolon angegeben. Die Therapiedauer hängt vom individuellen Ansprechen des Patienten / der Patientin ab und ist patientenindividuell unterschiedlich.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Schub	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Schub
Zu bewertendes Arzneimittel				
Spesolimab	1 x pro Schub	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe				
Prednison	1 x täglich	1	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	1 x täglich	1	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Schub	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Schub
Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Schub	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Spesolimab	900 mg	900 mg	900 mg	1 - 2	900 mg – 1800 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe					
Prednison	10 mg - 100 mg	10 mg - 100 mg	10 mg - 100 mg	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	10 mg - 100 mg	10 mg - 100 mg	10 mg - 100 mg	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich				

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

<sup>2</sup> Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Spesolimab	900 mg	23 713,63 €	2,00 €	2 316,00 €	21 395,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe					
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich				
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich				
Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich				

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2023

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Spesolimab eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 20. Januar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Spesolimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Januar 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Spesolimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 24. April 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Juni 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juli 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Mai 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Juni 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Juni 2023 21. Juni 2023 4. Juli 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juli 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Spesolimab (Generalisierte pustulöse Psoriasis, Akutbehandlung)

Vom 20. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juni 2023 (BAnz AT 31.07.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Spesolimab wie folgt ergänzt:**

## **Spesolimab**

Beschluss vom: 20. Juli 2023

In Kraft getreten am: 20. Juli 2023

BAnz AT 09.08.2023 B1

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2022):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juli 2023):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten Schub

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und Best-Supportive-Care

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Spesolimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### Erwachsene mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten Schub

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

### Erwachsene mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten Schub

ca. 170 - 400 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Spevigo (Wirkstoff: Spesolimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juli 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spevigo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spevigo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Spesolimab muss durch in der Therapie von entzündlichen Hauterkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

### Erwachsene mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten Schub

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-05), sofern nicht anders indiziert.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Spesolimab	21 395,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich
Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### **5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Spesolimab eingesetzt werden können**

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Spesolimab zur Behandlung eines Schubes einer generalisierten pustulösen Psoriasis eingesetzt werden können:

##### Erwachsene mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten Schub

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um ein in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

<sup>2</sup> Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juli 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Mittwoch, 9. August 2023  
BAnz AT 09.08.2023 B1  
Seite 1 von 2

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Spesolimab  
(generalisierte pustulöse Psoriasis, Akutbehandlung)**

Vom 20. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz, Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juni 2023 (BAnz AT 31.07.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

#### I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Spesolimab wie folgt ergänzt:

##### **Spesolimab**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juli 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

##### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten Schub

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Spesolimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten Schub

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-05), sofern nicht anders indiziert.



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten Schub  
ca. 170 bis 400 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Spevigo (Wirkstoff: Spesolimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juli 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spevigo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spevigo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Spesolimab muss durch in der Therapie von entzündlichen Hauterkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten Schub

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Spesolimab	21 395,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich
Best-Supportive-Care <sup>2</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Spesolimab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Spesolimab zur Behandlung eines Schubes einer generalisierten pustulösen Psoriasis eingesetzt werden können:

Erwachsene mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten Schub

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juli 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>2</sup> Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Januar 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Spesolimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Spesolimab (Generalisierte pustulöse Psoriasis, Akutbehandlung) - Gemeins



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Spesolimab (Generalisierte pustulöse Psoriasis, Akutbehandlung)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Spesolimab
- **Handelsname:** Spevigo
- **Therapeutisches Gebiet:** Generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP) (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-02-01-D-902)

#### Modul 1

(PDF 399,86 kB)

#### Modul 2

(PDF 489,05 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,13 MB)

#### Modul 4A

(PDF 4,62 MB)

#### Modul 4A - Anhang 4G

(PDF 12,27 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,70 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/920/>

02.05.2023 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Spesolimab (Generalisierte pustulöse Psoriasis, Akutbehandlung) - Gemeins Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Spesolimab (Spevigo)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) mit einem akuten Schub**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Spesolimab:

- Systemische Glukokortikoide

Stand der Information: Oktober 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2023 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 476,18 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2023
  - Mündliche Anhörung: 05.06.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 26.05.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Spesolimab - 2023-02-01-D-902*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 05.06.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 26.05.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Spesolimab (Generalisierte pustulöse Psoriasis, Akutbehandlung) - Gemeins  
**Zugehörige Verfahren**

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Juni 2023 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Spesolimab**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	23.05.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.05.2023
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Henschel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Jumpertz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Elzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Saure	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Herr Prof. Dr. Rascher	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Wille	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)						
Herr Prof. Augustin	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Dr. von Kiedrowski	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	23.05.2023
Stellungnahme zu	Spesolimab/Spevigo®
Stellungnahme von	<i>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vorwort</b></p> <p>Am 9. Dezember 2022 wurde die Zulassung von Spesolimab (Spevigo®) zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) als Monotherapie zugelassen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2022).</p> <p>Ausgehend von den Ergebnissen der Studie EFFISAYIL® 1 steht erstmals eine spezifisch für die Behandlung von GPP-Schüben zugelassene wirksame und sichere Therapie für Patientinnen und Patienten zur Verfügung.</p> <p>Mit der Studie EFFISAYIL® 1 liegt die erste zulassungsbegründende und größte RCT im Anwendungsgebiet vor. Aufgrund der Studienqualität, des niedrigen Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene und der konsistenten Effekte über unterschiedliche Endpunkte und Nutzendimensionen hinweg lässt sich für Spesolimab ein Zusatznutzen ableiten. Die sich durch die nicht regelhaft umgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ergebende Unsicherheit resultiert in einem „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen.</p> <p>Die Studie zeigt bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt einen dramatischen Effekt im patientenrelevanten Endpunkt <i>Vollständige Pustelfreiheit</i>, sodass belastbare Aussagen zum Vorliegen eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens mit mindestens beträchtlichem Ausmaß von Spesolimab getroffen werden können.</p> <p>Insgesamt stellt das IQWiG in seiner Dossierbewertung (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023) für Spesolimab (Spevigo®) im vorliegenden Anwendungsgebiet fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>	<p>Der G-BA nimmt die einführenden Anmerkungen zur Kenntnis.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend „BI“) nimmt im Folgenden Stellung zu dieser Dossierbewertung. Die Stellungnahme gliedert sich in 4 Abschnitte, wie in Tabelle 1 dargestellt. Sie erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben.</p>	
<p><b>Inhaltsverzeichnis</b></p> <p><a href="#">1 Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</a> 33</p> <p><a href="#">2 Umsetzung der zVT und Hintergrundmedikation</a> 40</p> <p>    <a href="#">2.1 Umsetzung der zVT</a> 40</p> <p>    <a href="#">2.2 Hintergrundmedikation</a> 44</p> <p><a href="#">3 Adäquate Studiendauer zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Spesolimab bei Patientinnen und Patienten mit einem GPP-Schub</a> 48</p> <p>    <a href="#">3.1 Betrachtung der Studiendauer</a> 48</p> <p>    <a href="#">3.2 Vollständige Pustelfreiheit</a> 52</p> <p><a href="#">4 Zusatznutzen von Spesolimab</a> 54</p> <p><b>Abbildungsverzeichnis</b></p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><a href="#">Abbildung 01: Schematische Darstellung des in der Studie EFFISAYIL® 1 beschriebenen Effekts von Spesolimab auf den patientenrelevanten Endpunkt Vollständige Pustelfreiheit in Bezug auf den Vergleichsarm (Relatives Risiko &gt;10). Aufgrund nicht verfügbarer Evidenz zum Effekt der zVT, kann deren potentieller Beitrag zum Erreichen von Pustelfreiheit in einem GPP-Schub nur mit großer Unsicherheit angegeben werden.</a> 36</p> <p><a href="#">Abbildung 02: Verlauf des GPPGA Gesamtwertes vom Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1) bis Tag 8 für den Vergleichsarm. Es werden jeweils die Patientinnen und Patienten dargestellt, die in der Vergangenheit eine Hintergrundmedikation erhielten (blau) oder keine Hintergrundmedikation hatten (rot).</a> 47</p> <p><a href="#">Abbildung 03: Studiendesign der RCT EFFISAYIL® 1.</a> 49</p> <p><a href="#">Abbildung 04: GPPGA Pustelwert bis Woche 12 für Patientinnen und Patienten, die in den Verum-Arm randomisiert wurden und eine Infusion 900 mg Spesolimab erhalten haben.</a> 51</p>	
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	
<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
BI	Boehringer Ingelheim
ERASPEN	European Rare and Severe Psoriasis Expert Network
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPP	Generalisierte pustulöse Psoriasis

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

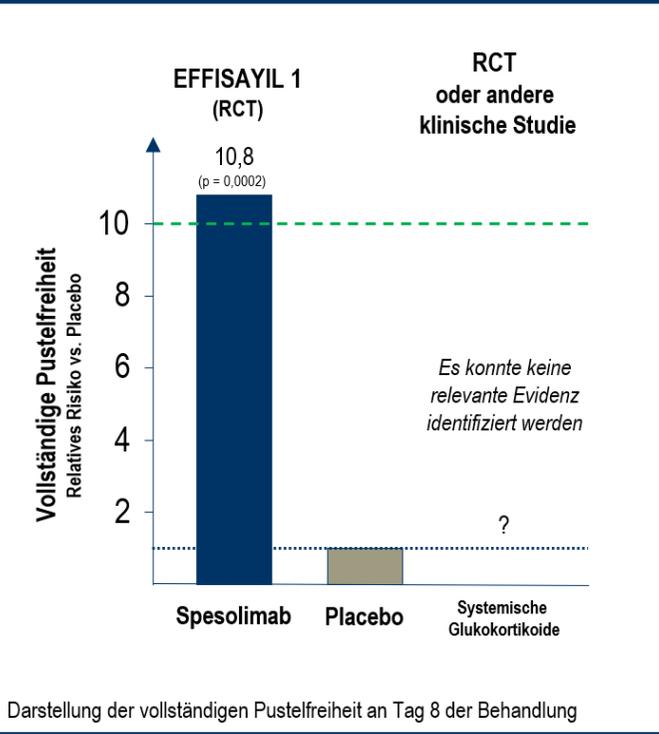
Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GPPGA	Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment	
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
KI	Konfidenzintervall	
NIS	Nicht-interventionelle Studie	
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie	
RR	Relatives Risiko	
SOC	System Organ Class nach MedDRA	
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	
UE	Unerwünschtes Ereignis	
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<p><b>1. Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</b></p> <p>Die generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP) ist eine seltene, neutrophile, inflammatorische Hauterkrankung (neutrophile Dermatose)(Navarini et al., 2017; Fujita et al., 2018; Bachelez, 2020). Charakteristisch für die GPP sind Schübe mit großflächiger Pustelbildung der Haut. Diese Pustelbildung stellt das Leitsymptom der Erkrankung dar und ist für die</p>		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen und Patienten besonders belastend (Navarini et al., 2017). Deshalb kommt dem Endpunkt <i>Vollständige Pustelfreiheit</i> eine besondere Bedeutung zu. In der zulassungsbegründenden RCT EFFISAYIL® 1 zeigten sich für das Erreichen der <i>Vollständigen Pustelfreiheit</i> bereits nach 3 Tagen signifikante Effekte mit Effektstärken über 10 gegenüber Placebo. Zum primären Auswertungszeitpunkt „Tag 8“ wurde dieser dramatische Effekt bestätigt (Relatives Risiko (RR) = 10,8; 95% KI [2,10; 324,59], p=0,0002) (Abbildung 01).</p> <p><u>Evidenz zur zVT unklar</u></p> <p>Als zVT definiert der G-BA „systemische Glukokortikoide“. Da die Verabreichung der zVT in der Zulassungsstudie EFFISAYIL® 1 in Form einer Ausweichmedikation zwar erlaubt, aber nicht regelhaft vorgesehen war, ergaben sich, wie auch vom IQWiG dargestellt, mögliche Limitationen. Um neben der Darstellung des direkten Vergleichs auch jegliche relevante Evidenz zu identifizieren, führte BI im Dossier zur Nutzenbewertung eine Suche nach RCTs, die über einen Placebo-Arm als Brückenkomparator einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Spesolimab und der zVT ermöglichen sollten, durch. Bei dieser Suche wurde keine geeignete Studie mit der zVT identifiziert. Dieses Resultat deckt sich mit den Ergebnissen der Evidenzrecherche des G-BA, in der keine geeigneten Studien zu systemischen Glukokortikoiden gefunden wurden. Die Festlegung der zVT beruht nach dem Verständnis von BI maßgeblich zum einen auf der Tatsache, dass systemische Glukokortikoide bis zur Zulassung von Spesolimab die alleinig zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet darstellten. Zum anderen auf einer Einschätzung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), nach der die meisten Patientinnen und Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata in der Akutphase mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.</p>	<p>Für die Therapie der GPP liegen keine spezifischen Leitlinien vor. In Ermangelung aussagekräftiger Studien wurden in allgemeinen Leitlinien zur Psoriasisstherapie lediglich sehr eingeschränkte Handlungsempfehlungen zur Therapie der GPP ausgesprochen. Insgesamt kann kein etablierter Therapiestandard für die GPP abgeleitet werden.</p> <p>In der klinischen Praxis liegt der Fokus bei der Behandlung des akuten Schubes der GPP meist darin, primär die ausgeprägten Entzündungsreaktionen abzufangen, die oftmals mit Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl einhergehen.</p> <p>Die teilweise zur Schubkontrolle der GPP eingesetzten Wirkstoffe wie bspw. Ciclosporin, Retinoide, Dapson und Biologika haben (bis auf Dapson) keine Zulassung für die Behandlung der GPP. Systemische Glukokortikoide besitzen eine breite Zulassung zur Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen, die Wirkstoffe Prednison und Prednisolon besitzen zusätzlich eine explizite Zulassung für die Psoriasis pustulosa, und können zur Schubeindämmung eingesetzt werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch eine Recherche nach weiteren Untersuchungen mit systemischen Glukokortikoiden, zur Durchführung nicht-adjustierter indirekter Vergleiche, ergab keine relevanten Treffer.</p> <p>In einem weiteren Schritt hat BI die Auswertung einer nicht-interventionellen Studie (NIS) (SCRIPTOR) initiiert, um auf Basis von retrospektiven Patientendaten Einblicke in die Anwendung der zVT bei GPP-Schüben in Deutschland zu erhalten. Um einen adjustierten indirekten Vergleich zu ermöglichen, wurde ein statistischer Analyseplan inkl. Confounderkontrolle präspezifiziert. Auch in dieser Studie konnten keine relevanten Daten zu systemischen Glukokortikoiden generiert werden, die einen indirekten Vergleich zu Spesolimab hätten ermöglichen können. Der Hauptgrund hierfür war die sehr geringe Anzahl von Patienten, welche mit Glukokortikoiden als Monotherapie behandelt worden sind.</p> <p>Abschließend lässt sich feststellen, dass für die zVT systemische Glukokortikoide keine Nutzen-begründende Evidenz identifiziert werden konnte, die die Durchführung eines indirekten Vergleichs ermöglicht hätte.</p>	<p>In der Gesamtschau erachtete der G-BA für die Behandlung eines akuten Schubes der GPP zunächst systemische Glukokortikoide als zweckmäßige Vergleichstherapie für Spesolimab.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden nur für einen Teil der betroffenen Patientinnen und Patienten infrage kommt, da die Nutzen-Risiko-Abwägung u.a. aufgrund von Kontraindikationen oder Rebound-Effekten nach Absetzen die jeweils patientenindividuell abzuwägen ist.</p> <p>Es werden neben den zugelassenen systemischen Glukokortikoiden off-label Therapieversuche eingesetzt, woraus sich jedoch kein genereller Therapiestandard ableiten lässt. Weiterhin steht eine supportive Therapie zur Behandlung der Symptome der Entzündungsreaktion zur Verfügung.</p> <p>In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA für die Behandlung eines akuten Schubes der GPP eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Spesolimab.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

**Evidenz zur Behandlung des akuten GPP Schubs**



**Abbildung 01:** Schematische Darstellung des in der Studie EFFISAYIL® 1 beschriebenen Effekts von Spesolimab auf den patientenrelevanten Endpunkt Vollständige Pustelfreiheit in Bezug auf den Vergleichsarm (Relatives Risiko >10). Aufgrund nicht verfügbarer Evidenz zum Effekt der zVT, kann deren potentieller Beitrag zum Erreichen von Pustelfreiheit in einem GPP-Schub nicht angegeben werden.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Studiendauer adäquat</u></p> <p>Die Studiendauer der EFFISAYIL® 1 Studie war mit 12 Wochen angesetzt und orientiert sich am Verlauf der Erkrankung. Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen konnten zu Tag 8 Spesolimab erhalten, wenn sich die Schubsymptomatik nicht verbessert hatte. Diese Möglichkeit nahmen 34% der Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm und 83% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm in Anspruch. Da es sich um eine akute Erkrankung handelt und ein schnelles Ansprechen auf Spesolimab aufgrund der Phase I Daten erwartet wurde, ist der primäre Auswertungszeitpunkt zu Tag 8 ausreichend, um den Therapieerfolg zu beurteilen und ein direkter Vergleich zwischen den beiden Studienarmen aussagekräftig.</p> <p>Daher sind sowohl der Zeitraum des direkten Vergleichs (bis Tag 8) als auch die Gesamtstudiendauer (12 Wochen) als ausreichend anzusehen.</p> <p><u>Keine zusätzliche Verschlechterung der Schubsymptomatik</u></p> <p>Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden vor Gabe der Studienmedikation dahingehend überprüft, ob die festgelegten Auswaschphasen von vorangegangenen Therapien gegeben waren. Topische Therapien sowie systemische Retinoide, Methotrexat und Cyclosporin waren bis zum Tag der Randomisierung zugelassen. Zu Studienbeginn wiesen die Patientinnen und Patienten unabhängig von der Hintergrundmedikation einen vergleichbaren Krankheitsschweregrad auf. Auch im weiteren Verlauf der ersten Woche war keine zusätzliche Verschlechterung der Schubsymptomatik zu erkennen.</p> <p><u>Fazit</u></p>	<p>Erhielten die Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss eine Basistherapie mit Methotrexat, Ciclosporin und / oder Retinoiden zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis, durfte diese bis zum Auftreten des Schubs im Rahmen der Studie zunächst fortgeführt werden. Die Basistherapie musste jedoch spätestens mit dem Einsetzen des Schubs vor der ersten Gabe von Spesolimab oder Placebo abgesetzt werden. Andere systemische Basistherapien zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis, wie z. B. Infliximab, Cyclophosphamid oder Kortikosteroide, mussten bereits mit einer bestimmten Vorlaufzeit vor der Behandlung des Schubs abgesetzt werden. Ca. 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten bei Studieneinschluss eine Basistherapie, die entweder mit einer bestimmten Vorlaufzeit oder spätestens mit dem Einsetzen des Schubs vor der ersten Gabe von Spesolimab oder Placebo abgesetzt werden musste. Inwieweit dies zu einer zusätzlichen Krankheitsverschlechterung geführt haben konnte – insbesondere bei Ausbleiben einer alternativen Therapiegabe – ist im Nachhinein nicht beurteilbar. Insgesamt wird dieses Vorgehen im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht angemessen eingeschätzt, insbesondere weil über 80 % der Patientinnen und Patienten, für die entsprechende retrospektive Erhebungen vorliegen, bei in der Vergangenheit aufgetretenen typischen Schüben eine Schubtherapie erhalten hatten.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten erhielten zur Behandlung des Schubs im Rahmen der Studie 900 mg Spesolimab intravenös (i. v.) oder Placebo i.v.. Zusätzlich war in beiden Studienarmen die Möglichkeit gegeben, bei Verschlechterung der Erkrankung eine Ausweichmedikation nach ärztlicher Maßgabe zu erhalten, die keinen Einschränkungen unterlag. Bis Tag 8 bestand gemäß Studienplanung in beiden Studienarmen somit zwar die Möglichkeit, bei Verschlechterung der Erkrankung nach</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass mit der RCT EFFISAYIL® 1 im zugelassenen Anwendungsgebiet erstmals Evidenz der Stufe 1b vorliegt. Im Ergebnis zeigt die Studie einen dramatischen Effekt gegenüber Placebo im patientenrelevanten Endpunkt <i>Vollständige Pustelfreiheit</i> (RR = 10,8; 95% KI [2,10; 324,59], p=0,0002).</p> <p>Aus Sicht von BI ermöglicht das Vorliegen dieses dramatischen Effekts auch bei bestehender Ergebnisunsicherheit die Ableitung eines Zusatznutzens. Bezogen auf die Studie EFFISAYIL® 1 ergibt sich diese Unsicherheit auch dadurch, dass für die zVT systemische Glukokortikoide keine Nutzen-begründende Evidenz identifiziert werden konnte, die einen indirekten Vergleich ermöglicht, während für Spesolimab qualitativ hochwertige Evidenz vorliegt.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt für Spesolimab zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit GPP gemäß AM-NutzenV ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit einem mindestens beträchtlichen Ausmaß vor. Dieser begründet sich insbesondere durch den dramatischen Effekt im Endpunkt <i>Vollständige Pustelfreiheit</i> und einem mit einer Placebo-Behandlung vergleichbaren Verträglichkeitsprofil.</p>	<p>Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers eine Ausweichmedikation nach ärztlicher Maßgabe zu verabreichen, gemäß Studienprotokoll wurde bei stabiler Erkrankung jedoch empfohlen, hiermit bis zur Erhebung des primären Endpunkts der Studie an Tag 8 zu warten, da an diesem Tag in beiden Studienarmen eine unverblindete Gabe von Spesolimab erfolgen konnte – sofern die Patientinnen und Patienten zuvor keine Ausweichmedikation erhalten hatten. Tatsächlich erhielten in der Studie bis Tag 8 nur vereinzelt Patientinnen und Patienten eine Ausweichmedikation. Dagegen erhielt insbesondere im Placeboarm ein großer Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund ausbleibender Besserung der Symptomatik an Tag 8 eine unverblindete Behandlung mit Spesolimab.</p> <p>Die vergleichenden Auswertungen für die Studie EFFISAYIL 1 beziehen sich daher lediglich auf einen Zeitraum von 8 Tagen, da der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm an Tag 8 unverblindet Spesolimab erhielt (15 von 18 Patientinnen und Patienten [83,3 %]). Anschließend Erhebungen in der Studie beziehen sich daher maßgeblich auf den Vergleich einer unmittelbaren Therapie des Schubs mit Spesolimab gegenüber einer verzögerten Therapie mit Spesolimab. Eine vergleichende Auswertung über lediglich 8 Tage wird in der vorliegenden Indikation trotz der Betrachtung der Schubtherapie jedoch als zu kurz erachtet. Ein typischer Schub einer GPP dauert etwa eine bis vier Wochen. Vor diesem Hintergrund sind die vergleichenden Auswertungen über einen Zeitraum von 8 Tagen, wie sie für die Studie EFFISAYIL 1 vorliegen, nicht ausreichend.</p> <p>Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass – aufgrund der kurzen Studiendauer – Patientinnen und Patienten sich für ein „Abwarten“ weniger Tage entschieden haben, statt eine aktive Therapie einzuleiten. Insbesondere bei der Krankheitsschwere muss davon ausgegangen</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden, dass außerhalb einer Studie diese Patientinnen und Patienten therapiert worden wären.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23 (I.14)	<p><b>2. Umsetzung der zVT und Hintergrundmedikation</b></p> <p>Spesolimab wurde in der EFFISAYIL® 1 Studie, eine randomisierte, parallele, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, konfirmatorische Phase-II-Studie, zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub, untersucht. Die präspezifizierte Analyse umfasst den Vergleich von Spesolimab zum Vergleichsarm über 12 Wochen. Die Studie wurde in 26 Zentren in Europa, Afrika, den USA und Asien durchgeführt.</p> <p>An Tag 1 wurde den Patientinnen und Patienten verblindet eine Einzeldosis 900 mg Spesolimab bzw. Placebo intravenös verabreicht. Zusätzlich konnten die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer nach Ermessen des Prüfarztes eine Therapie nach Wahl als Ausweichmedikation erhalten, die auch systemische Glukokortikoide umfassen konnte. Der patientenrelevante primäre Endpunkt <i>Vollständige Pustelfreiheit</i> wurde an Tag 8 erhoben.</p> <p><b>3. Umsetzung der zVT</b></p> <p>Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV hat der G-BA systemische Glukokortikoide als zVT erachtet (G-BA, 2020). In</p>	<p>Für die Therapie der GPP liegen keine spezifischen Leitlinien vor. In Ermangelung aussagekräftiger Studien wurden in allgemeinen Leitlinien zur Psoriasisstherapie lediglich sehr eingeschränkte</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Recherche der Evidenz zur Bestimmung der zVT konnten weder spezifische Leitlinien noch randomisierte Studien oder relevante Beobachtungsstudien zur Behandlung der GPP identifiziert werden.</p> <p>Die Festlegung der zVT beruht nach dem Verständnis von BI maßgeblich zum einen auf der Tatsache, dass systemische Glukokortikoide bis zur Zulassung von Spesolimab die alleinig zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet darstellten. Zum anderen auf einer Einschätzung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), nach der die meisten Patientinnen und Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata in der Akutphase mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.</p> <p>Einschränkend beschreibt die AkdÄ, dass es bei der Reduktion von Kortikosteroiden zu einem Wiederaufflammen der pustulösen Entzündungsreaktion kommen kann.</p> <p>Der Einsatz von systemischen Glukokortikoiden wird in der wissenschaftlichen Literatur ebenfalls kritisch diskutiert (Weisenseel et al., 2016). Man findet in der Literatur Berichte, die nahelegen, dass eine Behandlung mit Glukokortikoiden aufgrund des bekannten, komplikationsreichen Nebenwirkungsprofils nicht durchgeführt werden sollte. Des Weiteren müssen relevante Kontraindikationen, die einer Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden bei Patientinnen und Patienten mit einem GPP-Schub entgegenstehen, beachtet werden (Zhou et al., 2018). Diese Einschränkung erwähnt auch die AkdÄ und bezieht sich dabei auf die Vielzahl an</p>	<p>Handlungsempfehlungen zur Therapie der GPP ausgesprochen. Insgesamt kann kein etablierter Therapiestandard für die GPP abgeleitet werden.</p> <p>In der klinischen Praxis liegt der Fokus bei der Behandlung des akuten Schubes der GPP meist darin, primär die ausgeprägten Entzündungsreaktionen abzufangen, die oftmals mit Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl einhergehen.</p> <p>Die teilweise zur Schubkontrolle der GPP eingesetzten Wirkstoffe wie bspw. Ciclosporin, Retinoide, Dapson und Biologika haben (bis auf Dapson) keine Zulassung für die Behandlung der GPP. Systemische Glukokortikoide besitzen eine breite Zulassung zur Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen, die Wirkstoffe Prednison und Prednisolon besitzen zusätzlich eine explizite Zulassung für die Psoriasis pustulosa, und können zur Schubeindämmung eingesetzt werden.</p> <p>In der Gesamtschau erachtete der G-BA für die Behandlung eines akuten Schubes der GPP zunächst systemische Glukokortikoide als zweckmäßige Vergleichstherapie für Spesolimab.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden nur für einen Teil der betroffenen Patientinnen und Patienten infrage kommt, da die Nutzen-Risiko-Abwägung u.a. aufgrund von Kontraindikationen oder Rebound-</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Komorbiditäten, die GPP-Patienten in der Regel aufweisen und deren Risikofaktoren beim Einsatz von immunmodulierenden Substanzen wie systemischen Glukokortikoiden geprüft werden müssen (G-BA, 2020).</p> <p>In seinem Bericht zur Dossierbewertung kritisiert das IQWiG die Umsetzung der zVT. Hierauf möchte BI im Folgenden näher eingehen.</p> <p>In der Studie EFFISAYIL® 1 war es vorgesehen, dass den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern innerhalb der ersten Woche eine Ausweichmedikation verabreicht werden konnte. Diese Ausweichmedikation war nicht eingeschränkt und konnte somit systemische Glukokortikoide enthalten, wie in der zVT durch den G-BA benannt. Wie im Dossier zur Nutzenbewertung erwähnt, können sich durch die nicht regelhafte Umsetzung der zVT auch aus Sicht von BI methodische Limitationen ergeben.</p> <p>Um diese Limitationen zu adressieren, hat BI im Dossier zur Nutzenbewertung neben einem direkten Vergleich auch versucht, jegliche Art relevanter Evidenz zu identifizieren. Es erfolgte eine Suche nach RCT, die über einen Placebo-Arm als Brückenkompator einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Spesolimab und der zVT ermöglichen sollte. Bei dieser Suche wurde, analog zur Recherche des G-BA, keine Studie mit der geforderten zVT identifiziert. Auch eine Suche nach weiteren Untersuchungen</p>	<p>Effekten nach Absetzen die jeweils patientenindividuell abzuwägen ist.</p> <p>Es werden neben den zugelassenen systemischen Glukokortikoiden off-label Therapieversuche eingesetzt, woraus sich jedoch kein genereller Therapiestandard ableiten lässt. Weiterhin steht eine supportive Therapie zur Behandlung der Symptome der Entzündungsreaktion zur Verfügung.</p> <p>In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA für die Behandlung eines akuten Schubes der GPP eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Spesolimab.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Umsetzung eines nicht-adjustierten indirekten Vergleich ergab keine Treffer.</p> <p>In einem weiteren Schritt hat BI die Auswertung einer nicht-interventionellen Studie (NIS) (SCRIPTOR) initiiert, um auf Basis von retrospektiven Patientendaten Einblicke in die Anwendung der zVT bei GPP-Schüben in Deutschland zu erhalten. Diese NIS untersucht die klinischen Charakteristika, die Krankheitslast für die Patientinnen und Patienten mit GPP und den unerfüllten medizinischen Bedarf einer GPP-Erkrankung. Um einen adjustierten indirekten Vergleich zu ermöglichen, wurde ein statistischer Analyseplan inklusive Confounderkontrolle präspezifiziert (Boehringer Ingelheim, 2023a; Boehringer Ingelheim, 2023b). Von den 32 Patientinnen und Patienten dieser Studie haben 15 mindestens eine Behandlung aufgrund eines akuten GPP-Schubs erhalten. Von diesen wurden 3 Patientinnen und Patienten systemische Glukokortikoide als Monotherapie zur Behandlung eines akuten Schubs verabreicht. Insgesamt war die vorhandene Datenlage nicht ausreichend, um den geplanten indirekten Vergleich durchzuführen (Boehringer Ingelheim, 2023c). Die Hauptgründe hierzu sind einerseits die sehr geringe Anzahl an identifizierten Patientinnen und Patienten, und andererseits das Fehlen von Informationen zum Erreichen der Pustelfreiheit und zu Confoundern.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass mit der RCT EFFISAYIL<sup>®</sup> 1 im zugelassenen Anwendungsgebiet erstmals</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Evidenz der Stufe 1b vorliegt. Im Ergebnis zeigt die Studie einen dramatischen Effekt gegenüber Placebo im patientenrelevanten Endpunkt <i>Vollständige Pustelfreiheit</i>.</p> <p>Aus Sicht von BI ermöglicht das Vorliegen dieses dramatischen Effekts auch bei bestehender Ergebnisunsicherheit die Ableitung eines Zusatznutzens. Bezogen auf Studie EFFISAYIL® 1 ergibt sich diese Unsicherheit auch dadurch, dass für die zVT systemische Glukokortikoide keine Nutzen-begründende Evidenz identifiziert werden konnte, die einen indirekten Vergleich ermöglicht, während für Spesolimab qualitativ hochwertige Evidenz vorliegt.</p> <p>Aus Sicht von BI sind die Ergebnisse der Studie EFFISAYIL® 1 geeignet, einen Zusatznutzen für den Wirkstoff Spesolimab abzuleiten.</p> <p><b>4. Hintergrundmedikation</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass Patientinnen und Patienten Therapien entzogen wurden, um eine Randomisierung in die Studie zu ermöglichen. Dies stellt sich in der Studie jedoch anders dar. Die Randomisierung in die Studie wurde wie folgt durchgeführt: Patientinnen und Patienten wurden bis zu 6 Monate vor Randomisierung dahingehend überprüft, ob sie für eine Teilnahme an der Studie geeignet sind (Screening). Vor Gabe der</p>	<p>Ca. 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten bei Studieneinschluss eine Basistherapie, die entweder mit einer bestimmten Vorlaufzeit oder spätestens mit dem Einsetzen des Schubs vor der ersten Gabe von Spesolimab oder Placebo abgesetzt werden musste. Inwieweit dies zu einer zusätzlichen Krankheitsverschlechterung geführt haben konnte – insbesondere bei Ausbleiben einer alternativen Therapiegabe – ist im Nachhinein</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienmedikation wurde überprüft, ob die Auswaschphasen von vorangegangenen Therapien gegeben waren. War dies der Fall, wurden die Patienten randomisiert. Topische Therapien wie z.B. Glukokortikoide (deren Therapie nicht innerhalb einer Woche vor Randomisierung initiiert wurde) sowie systemische Retinoide, Methotrexat und Cyclosporin (deren Therapie nicht innerhalb von zwei Wochen vor Randomisierung initiiert oder eskaliert wurde) waren bis zum Tag der Randomisierung zugelassen. Diese Therapien werden im Studienprotokoll als Hintergrundmedikation (Background Medication) bezeichnet. Der Anteil von Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung in die Studie EFFISAYIL® 1 eine der oben genannten Therapien erhalten haben, ist im Spesolimab- und im Vergleichsarm identisch (18/35 vs. 9/18).</p> <p>Des Weiteren vermutet das IQWiG, dass das Beenden einer Therapie vor der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu einem intensiveren Schubverlauf führen könnte. Es ist jedoch zu beachten, dass Schübe, die zur Randomisierung in die Studie führten, trotz Hintergrundmedikation aufgetreten sind. Im Vergleichsarm haben 9 von 18 Patientinnen und Patienten, mindestens eine Hintergrundmedikation erhalten. Zu Studienbeginn weisen diese 18 Patientinnen und Patienten unabhängig von der Hintergrundmedikation einen vergleichbaren Krankheitsschweregrad auf. Auch im weiteren Verlauf der ersten Woche sind keine relevanten Veränderungen zwischen den Patientinnen und Patienten mit und ohne Hintergrundmedikation zu</p>	<p>nicht beurteilbar. Insgesamt wird dieses Vorgehen im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht angemessen eingeschätzt, insbesondere weil über 80 % der Patientinnen und Patienten, für die entsprechende retrospektive Erhebungen vorliegen, bei in der Vergangenheit aufgetretenen typischen Schüben eine Schubtherapie erhalten hatten.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erkennen. In Abbildung 02 ist der Verlauf bis Tag 8 des GPPGA-Gesamtwerts getrennt nach Hintergrundmedikation dargestellt.</p> <p>Abschließend lässt sich festhalten, dass sich für Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm innerhalb der ersten Woche kein intensiverer Schubverlauf zeigt. Dies gilt unabhängig von der Gabe der Hintergrundmedikation.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	---	---

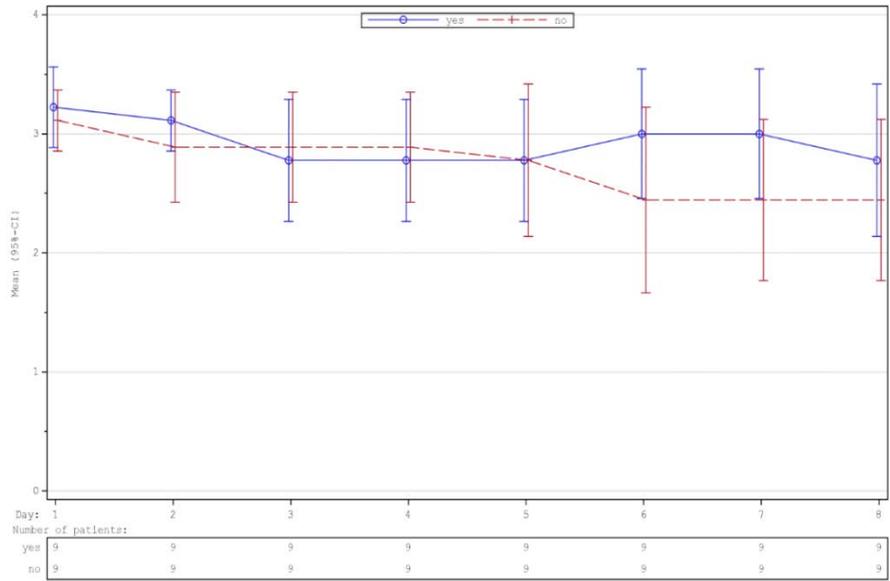


Figure C.1.4: 1 Mean (95%-CI) of GPPGA score daily up to Week 1 for randomized placebo arm by background medication prior to randomization - RS (OC-IR)

**Abbildung 02:** Verlauf des GPPGA Gesamtwertes vom Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1) bis Tag 8 für den Vergleichsarm. Es werden jeweils die Patientinnen und Patienten dargestellt, die in der Vergangenheit eine Hintergrundmedikation erhielten (blau) oder keine Hintergrundmedikation hatten (rot).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24 (I.15)	<p><b>5. Adäquate Studiendauer zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Spesolimab bei Patientinnen und Patienten mit einem GPP-Schub</b></p> <p><i>6. Betrachtung der Studiendauer</i></p> <p>In der Studie EFFISAYIL® 1 wurde den Patientinnen und Patienten an Tag 1 verblindet eine Einzeldosis 900 mg Spesolimab bzw. Placebo intravenös verabreicht. Zusätzlich konnten die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer nach Ermessen des Prüfarztes eine Therapie nach Wahl als Ausweichmedikation erhalten. An Tag 8 war eine Gabe von 900 mg Open-label Spesolimab in beiden Behandlungsarmen möglich, falls ein GPPGA-Gesamtwert <math>\geq 2</math> und ein GPPGA-Pustelwert <math>\geq 2</math> vorlagen. Nach Tag 8 bis Woche 12 war die Gabe einer Einzeldosis Spesolimab als Rescue-Medikation in beiden Behandlungsarmen möglich, falls nach einem klinischen Ansprechen (GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1) der GPPGA-Gesamtwert um <math>\geq 2</math> Punkte und der GPPGA-Pustelwert auf einen Wert <math>\geq 2</math> angestiegen waren (Abbildung 03). Dies war nur einmal möglich, bei weiteren Schüben wurde eine Therapie nach Wahl als Ausweichmedikation nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht.</p>	<p>Die vergleichenden Auswertungen für die Studie EFFISAYIL 1 beziehen sich lediglich auf einen Zeitraum von 8 Tagen, da der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm an Tag 8 unverblindet Spesolimab erhielt (15 von 18 Patientinnen und Patienten [83,3 %]). Anschließende Erhebungen in der Studie beziehen sich daher maßgeblich auf den Vergleich einer unmittelbaren Therapie des Schubs mit Spesolimab gegenüber einer verzögerten Therapie mit Spesolimab. Eine vergleichende Auswertung über lediglich 8 Tage wird in der vorliegenden Indikation trotz der Betrachtung der Schubtherapie jedoch als zu kurz erachtet. Ein typischer Schub einer GPP dauert etwa eine bis vier Wochen. Vor diesem Hintergrund sind die vergleichenden Auswertungen über einen Zeitraum von 8 Tagen, wie sie für die Studie EFFISAYIL 1 vorliegen, nicht ausreichend.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	---	---

Bei einem Übergang in die Open-label Verlängerungsstudie erfolgte die Nachbeobachtung bis zur ersten Gabe der Studienmedikation in der Verlängerungsstudie (mindestens bis Woche 12). Alle anderen Patientinnen und Patienten wurden 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. Open-label Spesolimab ab Tag 8 nachverfolgt (Woche 12 bis Woche 28).

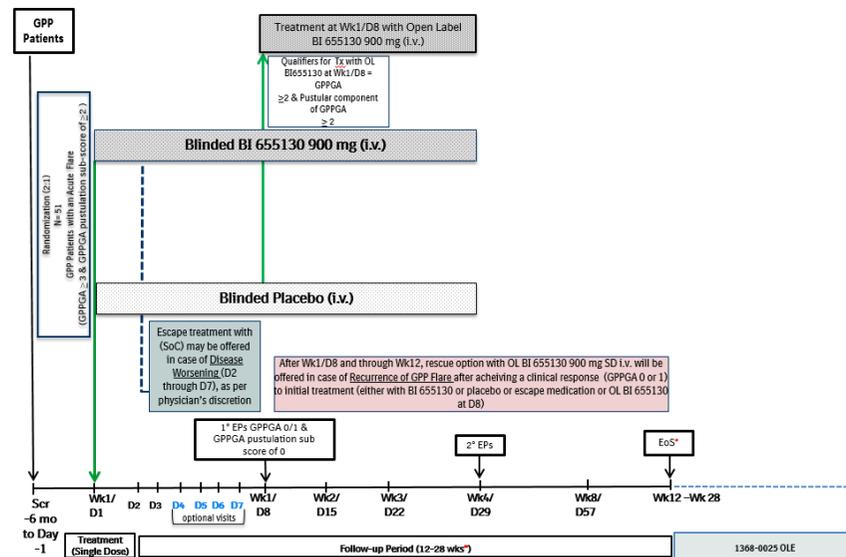
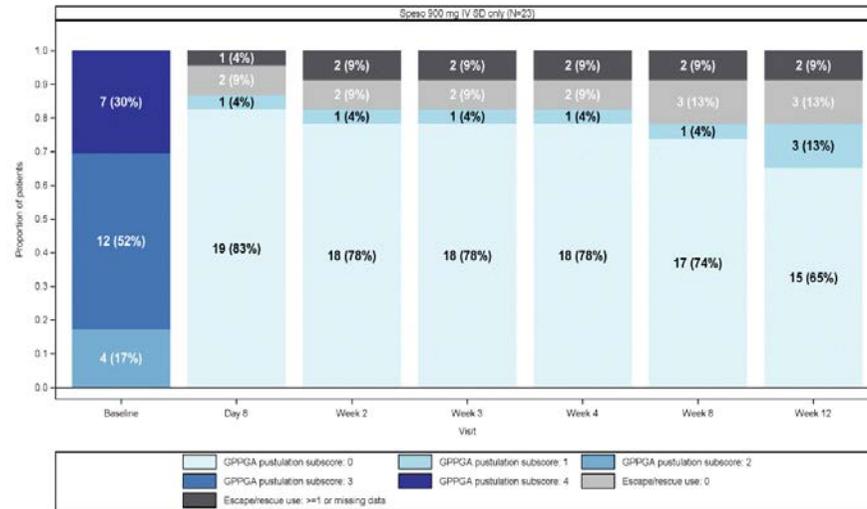


Abbildung 03: Studiendesign der RCT EFFISAYIL® 1.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die präspezifizierte Analyse umfasst den Vergleich von Spesolimab zum Vergleichsarm über 12 Wochen, wobei der primäre Endpunkt <i>Vollständige Pustelfreiheit</i> an Tag 8 untersucht wird. Da es sich um eine akute und schwerwiegende Erkrankung handelt, ist dies ausreichend, um den Therapieerfolg zu beurteilen. Dies wird dadurch gestützt, dass schon ab Tag 3 ein dramatischer Effekt (siehe Abschnitt 3.2) von Spesolimab zu beobachten ist.</p> <p>Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, welche an Tag 8 Open Label Spesolimab erhalten, werden in der primären Analysestrategie nach Tag 8 als Nicht-Responder gewertet. Deswegen sind die präspezifizierten Analysen von Spesolimab im Vergleich zum Vergleichsarm nach Tag 8, die weiterhin ein hohes Ansprechen unter Spesolimab zeigen, nur bedingt aussagekräftig. Weitere deskriptive Analysen stützen die langanhaltende Wirksamkeit von Spesolimab über 12 Wochen (Abbildung 04). Es zeigt sich ein sehr schnelles und langanhaltendes Ansprechen unter Spesolimab, welches den dramatischen Effekt für die <i>Vollständige Pustelfreiheit</i> von Tag 3 an stützt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	---	---



**Abbildung 04:** GPPGA Pustelwert bis Woche 12 für Patientinnen und Patienten, die in den Verum-Arm randomisiert wurden und eine Infusion 900 mg Spesolimab erhalten haben.

Die hohe und schnelle Wirksamkeit von Spesolimab wird durch ein mit einer Placebo-Behandlung vergleichbares Sicherheitsprofil ergänzt. Zu Woche 1 hatten 77,1% der Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm ein UE, im Placebo-Arm lag dieser Anteil bei 66,7%. Zu Woche 12 waren es 82,9% unter Einmalgabe Spesolimab und 72,2% unter Placebo. Es wurden vor allem Infektionen gemeldet.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die beobachteten Infektionen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und wiesen kein eindeutiges Muster hinsichtlich des Erregers oder der Art der Infektion auf. SUE wurden bei 5 Patientinnen und Patienten (14,3%) im Spesolimab-Arm und bei 3 Patientinnen und Patienten (16,7%) im Placebo-Arm zu Woche 1 beobachtet; zu Woche 12 kam noch eine Patientin bzw. ein Patient unter Spesolimab hinzu (17,1%). Alle SUE sind dem SOC „Skin and subcutaneous tissue disorders“ zuzuordnen. Zu keinem der Analysezeitpunkte und für keine UE-Kategorie konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Spesolimab und Placebo festgestellt werden. Somit wird die schnelle und starke Wirksamkeit von Spesolimab dadurch unterstützt, dass Spesolimab bei den beobachteten Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo keine Nachteile aufweist.</p> <p><i>7. Vollständige Pustelfreiheit und ergänzende Analyse zu Tag 3</i></p> <p>Dem Leitsymptom Pusteln kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine besondere Bedeutung zu. Das <i>European Rare and Severe Psoriasis Expert Network</i> (ERASPEN) definiert GPP als Erkrankung mit primären, sterilen, makroskopisch sichtbaren Pusteln auf nicht-akraler Haut (außerhalb von Psoriasis-Plaques). Gemäß den ERASPEN-Kriterien stellt die Pustelbildung dabei das Leitsymptom der Erkrankung dar. Auch auf pathophysiologischer Ebene ist die Pustelbildung infolge einer</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dysregulation des Interleukin (IL)-36-Signalwegs als primäres Symptom anzusehen (Navarini et al., 2017). Insbesondere während eines Schubs stellt sich das Aufflammen von Pusteln besonders deutlich dar. Ein deutlicher Rückgang bzw. ein Verschwinden der Pusteln lässt sich auf ein Ansprechen auf die gewählte Therapie zurückführen.</p> <p>Der primäre Endpunkt <i>Vollständige Pustelfreiheit</i> an Tag 8 war im Rahmen der Studie EFFISAYIL<sup>®</sup> 1 präspezifiziert. Zu diesem Zeitpunkt wiesen 60% der Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm keinerlei Pusteln mehr auf. Bezogen auf den Vergleichsarm ist das beobachtete Ansprechen mehr als 10-fach größer (RR = 10,8; 95% KI [2,10; 324,59], p=0,0002) und liegt damit im Bereich eines dramatischen Effekts. Für jede Patientin oder jeden Patienten mit Pustelfreiheit an Tag 8 im Vergleichsarm sind also fast 11 Patientinnen und Patienten mit Pustelfreiheit unter Spesolimab zu erwarten.</p> <p>Die <i>Vollständige Pustelfreiheit</i> war bei vielen Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm sogar schon wesentlich früher zu beobachten. Um auch für Zeitpunkte vor Tag 8 die Berechnung des relativen Risikos zu ermöglichen, wurde eine Stetigkeitskorrektur zu Tag 2 und 3 durchgeführt, da im Vergleichsarm niemand die Pustelfreiheit erreicht hat. An Tag 3 waren schon etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm pustelfrei und das relative Risiko lag für diesen frühen Zeitpunkt ebenfalls im Bereich</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eines dramatischen Effekts (RR=17,66; 95% KI [1,11; unendlich], p=0,0112). Der beobachtete und schnell einsetzende dramatische Effekt ist somit zu unterschiedlichen Zeitpunkten und auch über verschiedene Estimands und Populationen konsistent (Boehringer Ingelheim, 2023d).	
S. 25 (I.16)	<p><b>8. Zusatznutzen von Spesolimab</b></p> <p>In der RCT EFFISAYIL® 1 wurde über 12 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Spesolimab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem GPP-Schub beobachtet. Im Hinblick auf die insgesamt sehr limitierte Evidenzlage im Anwendungsgebiet stellt die Studie EFFISAYIL® 1 die bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens dar. Angesichts der Schwere und des akuten Verlaufs der Erkrankung und aufgrund des Mangels an standardisierten und nach Maßstäben der evidenzbasierten Medizin bewerteten, Behandlungsoptionen für Patientinnen und Patienten mit einem GPP-Schub, wird der Zusatznutzen insbesondere über den dramatischen Effekt beim patientenrelevanten Endpunkt <i>Vollständige Pustelfreiheit</i> abgeleitet. Das Erreichen <i>Vollständiger Pustelfreiheit</i> zeigte bereits nach 3 Tagen signifikante Effekte. Unter Berücksichtigung des Verlaufs eines GPP-Schubs und des aufgrund</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Spesolimab die Studie EFFISAYIL 1 vor. Es handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Spesolimab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten mittelschweren bis schweren Schub.</p> <p>Ca. 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten bei Studieneinschluss eine Basistherapie, die entweder mit einer bestimmten Vorlaufzeit oder spätestens mit dem Einsetzen des Schubs vor der ersten Gabe von Spesolimab oder Placebo abgesetzt werden musste. Inwieweit dies zu einer zusätzlichen Krankheitsverschlechterung geführt haben konnte – insbesondere bei Ausbleiben einer alternativen Therapiegabe – ist im Nachhinein nicht beurteilbar. Insgesamt wird dieses Vorgehen im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht angemessen eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der bekannten Daten der Phase I Studie zu erwartenden frühen und starken Effekts von Spesolimab (Bachelez et al., 2019), ist ein früher Wechsel auf Spesolimab im Sinne der Patientinnen und Patienten und die Wirksamkeit von Spesolimab mit Erreichen des primären Endpunkts an Tag 8 ausreichend belegt. Unabhängig davon konnten Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten Woche nach Randomisierung eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes erhalten. Bei Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm verschlechterte sich der Erkrankungszustand innerhalb der ersten Woche nach Ausprägung der Schubsymptomatik nicht, unabhängig davon, ob diese in der Vergangenheit eine Hintergrundmedikation erhielten.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für Spesolimab ein Anhaltspunkt für einen <b>nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß</b>. Der Zusatznutzen begründet sich durch einen dramatischen Vorteil hinsichtlich der Morbidität beim patientenrelevanten Endpunkt <i>Vollständige Pustelfreiheit</i>, unterstützt durch signifikante Effekte beim (fast) erscheinungsfreien Hautbild, numerischen Vorteilen bei Lebensqualität und Gesundheitszustand sowie bezüglich der Nebenwirkungen (keine Vor-/Nachteile gegenüber Placebo).</p>	<p>Die vergleichenden Auswertungen für die Studie EFFISAYIL 1 beziehen sich lediglich auf einen Zeitraum von 8 Tagen, da der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm an Tag 8 unverblindet Spesolimab erhielt. Eine vergleichende Auswertung über lediglich 8 Tage wird in der vorliegenden Indikation trotz der Betrachtung der Schubtherapie jedoch als zu kurz erachtet. Ein typischer Schub einer GPP dauert etwa eine bis vier Wochen.</p> <p>Zusammenfassend ist die Studie EFFISAYIL 1 aufgrund der im vorliegenden Fall kurzen vergleichenden Studiendauer von 8 Tagen sowie der nicht angemessenen Therapie zur Schubkontrolle nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von Spesolimab zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis zu treffen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Bachelez, H., Choon, S.-E., Marrakchi, S., Burden, A. D., Tsai, T.-F., Morita, A., et al 2019. Inhibition of the interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustular psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 380(10), 981-3.
2. Bachelez, H. 2020. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol*, 100(3), adv00034.
3. Boehringer Ingelheim. 2023a. Indirect comparison of Spesolimab arm from 1368.13 to patients who received systemic glucocorticoids as monotherapy in a non-interventional study.
4. Boehringer Ingelheim 2023b. Unadjusted indirect comparison of Spesolimab arm from 1368.13 to sub-population of 1368-0085 who received Corticosteroids as monotherapy.
5. Boehringer Ingelheim. 2023c. Analysen zur nicht-interventionellen Studie (NIS, SCRIPTOR Deutschland).
6. Boehringer Ingelheim. 2023d. Sensitivitätsanalysen zum dramatischen Effekt.
7. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2022. Fachinformation Spesolimab (SPEVIGO®). Stand der Information: Dezember 2022.
8. Fujita, H., Terui, T., Hayama, K., Akiyama, M., Ikeda, S., Mabuchi, T., et al 2018. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*, 45(11), 1235-70.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020a. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-241, Spesolimab ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) mit einem akuten Schub. Datum: 28. Oktober.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020b. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlichmedizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2020-B-241 Spesolimab.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023. Spesolimab (generalisierte pustulöse Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6375/2023-02-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Spesolimab\\_D-902.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6375/2023-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Spesolimab_D-902.pdf) [Zugriff am: 22.05.2023]
12. Navarini, A. A., Burden, A. D., Capon, F., Mrowietz, U., Puig, L., Koks, S., et al 2017. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(11), 1792-9.
13. Weisenseel, P., Wilsmann-Theis, D., Kahl, C., Reich, K. & Mössner, R. 2016. Pustulöse Psoriasis. *Hautarzt*, 67, 445-53.
14. Zhou, L. L., Georgakopoulos, J. R., Ighani, A. & Yeung, J. 2018. Systemic Monotherapy Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*, 22(6), 591-601.

## 5.2 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. Mai 2023
Stellungnahme zu	Spesolimab (generalisierte pustulöse Psoriasis), Nr. 1545, A23-05, Version 1.0, Stand: 25.04.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP) ist eine seltene, neutrophile, inflammatorische Hauterkrankung, die schubweise verläuft. Zwischen den Schüben können Patientinnen und Patienten symptomfrei sein oder persistierende Beschwerden aufweisen. Die GPP ist gekennzeichnet durch erythematöse, schuppige Hautläsionen mit sterilen Pusteln. Die Hautläsionen sind häufig begleitet von Fieber und Leukozytose. Lebensbedrohliche extrakutane Komplikationen wie Sepsis oder akutes Lungenversagen können auftreten. International bestehen keine einheitlichen Diagnosekriterien. So ist die systemische Entzündung laut JDA (Japanese Dermatological Association) (1) ein obligates Diagnosekriterium, in den europäischen ERASPEN-Kriterien (European Consensus Statement on phenotypes of pustular psoriasis) dagegen optional für die Diagnose einer GPP (2).</p> <p>Der Schweregrad der GPP kann mit dem GPPGA (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment) eingeschätzt werden. Dabei wird klinisch das Ausmaß der Pusteln, des Erythems und der Schuppung auf einer Skala von 0 (unauffällige Haut) bis 4 (schwerste Ausprägung) bewertet.</p> <p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Spesolimab ist zur Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit GPP zugelassen. Der selektive humanisierte monoklonale Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper ist gegen den Interleukin-36-Rezeptor (IL-36R) gerichtet. Durch die Blockade der IL-36-vermittelten Signalkaskade soll die Entzündungsreaktion unterbrochen und die epitheliale Schutzfunktion der Haut wiederhergestellt werden.</p>	<p>Der G-BA nimmt die einführenden Anmerkungen zur Kenntnis.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.8	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der Zusatznutzen von Spesolimab wird bewertet bei der Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit GPP. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Spesolimab (Monotherapie)</p> <table border="1" data-bbox="331 754 1205 916"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 754 810 820">Patientenpopulation</th> <th data-bbox="810 754 1205 820">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 820 810 916">Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit generalisierter pustulöser Psoriasis<sup>b</sup></td> <td data-bbox="810 820 1205 916">systemische Glukokortikoide<sup>c</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich auf die Schubtherapie zur akuten Behandlung bezieht. Eine langfristige Behandlung wird hier nicht adressiert.  c. Sofern Patientinnen und Patienten unabhängig vom akuten Schub eine Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis erhalten, sollte diese dokumentiert werden. Eine Therapieanpassung während des akuten Schubes sollte möglich sein.</p> <p>Aktuell sind keine deutschen oder europäischen Leitlinien zur GPP verfügbar. Die japanische Leitlinie der JDA (1) empfiehlt in der Akutbehandlung der GPP als erste Wahl orale Retinoide oder Ciclosporin. Diese Empfehlungen stützen sich auf die Auswertung von Versorgungsdaten in Japan, da keine Ergebnisse aus kontrollierten Studien vorliegen. Die systemische Glukokortikoidgabe hat laut JDA vor allem einen Stellenwert zur</p>	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit generalisierter pustulöser Psoriasis <sup>b</sup>	systemische Glukokortikoide <sup>c</sup>	<p>Für die Therapie der GPP liegen keine spezifischen Leitlinien vor. In Ermangelung aussagekräftiger Studien wurden in allgemeinen Leitlinien zur Psoriasisbehandlung lediglich sehr eingeschränkte Handlungsempfehlungen zur Therapie der GPP ausgesprochen. Insgesamt kann kein etablierter Therapiestandard für die GPP abgeleitet werden.</p> <p>In der klinischen Praxis liegt der Fokus bei der Behandlung des akuten Schubes der GPP meist darin, primär die ausgeprägten Entzündungsreaktionen abzufangen, die oftmals mit Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl einhergehen.</p> <p>Die teilweise zur Schubkontrolle der GPP eingesetzten Wirkstoffe wie bspw. Ciclosporin, Retinoide, Dapson und Biologika haben (bis auf Dapson) keine Zulassung für die Behandlung der GPP. Systemische Glukokortikoide besitzen eine breite Zulassung zur Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen, die Wirkstoffe Prednison und Prednisolon besitzen zusätzlich eine explizite Zulassung für die Psoriasis pustulosa, und können zur Schubeindämmung eingesetzt werden.</p> <p>In der Gesamtschau erachtete der G-BA für die Behandlung eines akuten Schubes der GPP zunächst systemische Glukokortikoide als zweckmäßige Vergleichstherapie für Spesolimab.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden nur für einen Teil der betroffenen Patientinnen und Patienten infrage kommt, da die Nutzen-Risiko-Abwägung u.a. aufgrund von Kontraindikationen oder Rebound-</p>
Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit generalisierter pustulöser Psoriasis <sup>b</sup>	systemische Glukokortikoide <sup>c</sup>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung kardiovaskulärer oder pulmonaler Komplikationen der GPP.</p> <p>Laut einem Expertenstatement aus Deutschland (3) kommen als Behandlungsoptionen Psoralen mit UVA und Schmalband-UVB-Phototherapie, Retinoide, Ciclosporin und Methotrexat (MTX) sowie Biologika in Frage. Diese Therapien besitzen in Europa keine Zulassung zur Therapie der GPP und es liegt nur äußerst begrenzte Evidenz aus Fallserien bzw. – bei verschiedenen Biologika – aus sehr kleinen, unverblindeten Studien vor. Zu einer ähnlichen Einschätzung gelangt eine aktuelle Übersichtsarbeit aus Spanien (4).</p> <p>Glukokortikoide werden häufig kurzfristig eingesetzt, um die Zeit bis zum Wirkeintritt der Langzeittherapie zu überbrücken (3;4). Systemische Glukokortikoide besitzen eine breite Zulassung zur Behandlung inflammatorischer Erkrankungen, teils auch explizit für die Therapie der Psoriasis pustulosa (z. B. (5)). Allerdings gibt es keine Belege aus kontrollierten Studien für den Einsatz von Glukokortikoiden bei GPP. Fallberichte weisen darauf hin, dass ein schnelles Absetzen der Glukokortikoide einen GPP-Schub auslösen kann. Insgesamt gibt es nach Einschätzung der AkdÄ keinen etablierten Therapiestandard für die GPP.</p>	<p>Effekten nach Absetzen die jeweils patientenindividuell abzuwägen ist.</p> <p>Es werden neben den zugelassenen systemischen Glukokortikoiden off-label Therapieversuche eingesetzt, woraus sich jedoch kein genereller Therapiestandard ableiten lässt. Weiterhin steht eine supportive Therapie zur Behandlung der Symptome der Entzündungsreaktion zur Verfügung.</p> <p>In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA für die Behandlung eines akuten Schubes der GPP eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Spesolimab.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.10–I.13, I.20</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt die Zulassungsstudie EFFISAYIL 1 vor. Diese wird im Folgenden näher beschrieben:</p> <p><b><u>Studiendesign</u></b></p>	<p>Der G-BA nimmt die Ausführungen zur Kenntnis.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 82–98</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) der Phase II zum Vergleich von Spesolimab mit Placebo im Verhältnis 2:1</li> </ul> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vollständige Pustelfreiheit, operationalisiert als GPPGA-Subscore Pusteln 0</li> </ul> <p><u>Studienmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1: Einzeldosis Spesolimab 900 mg oder Placebo intravenös (i. v.)</li> <li>• Tag 8: unverblindete Gabe von Spesolimab 900 mg i. v. bei anhaltenden Beschwerden (GPPGA-Gesamtwert <math>\geq 2</math> und GPPGA-Subscore Pusteln <math>\geq 2</math>)</li> <li>• Tag 8 bis Woche 12: unverblindete Gabe von Spesolimab 900 mg i. v. bei erneutem Schub nach zuvor klinischem Ansprechen</li> </ul> <p><u>Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht erlaubt: Fototherapien und topische Therapien</li> <li>• Biologika, MTX, orale Retinoide, Ciclosporin und Glukokortikoide mussten spätestens vor Randomisierung abgesetzt werden (unterschiedliche Vorlaufzeiten, (siehe (6), Table S. 2), konnten jedoch im Verlauf bei Bedarf verordnet werden.</li> </ul> <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisierte, verblindete Studienphase: 8 Tage</li> <li>• Nachbeobachtung: 12 Wochen</li> </ul> <p><u>Studienpopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spesolimab: n = 35</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: n = 18</li> </ul> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neue oder sich verschlechternde Pusteln</li> <li>• GPPGA-Gesamtwert <math>\geq 3</math></li> <li>• GPPGA-Subscore Pusteln <math>\geq 2</math></li> <li>• Hautläsionen <math>\geq 5\%</math> der Körperoberfläche</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien (Auswahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung</li> <li>• chronische oder akute Infektionen</li> </ul> <p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>30 % der Patienten kamen aus Europa. Entsprechend den Einschlusskriterien wiesen die Patienten mittelschwere bis schwere Hautläsionen auf, wobei die Pustelkomponente etwas geringer ausgeprägt war als das Erythem und die Schuppung. Dem durchschnittlichen Pustelscore von 2 entsprechen moderat dichte, gruppierte, kleine, diskrete Pusteln, die im Unterschied zu einem höheren Score von 3 oder 4 nicht miteinander verschmelzen.</p> <p>Bei etwa der Hälfte der Patienten erfolgte vor Studienbeginn eine Langzeittherapie der GPP. MTX, Ciclosporin oder Acitretin wurden im Placeboarm fast doppelt so häufig eingesetzt wie im Spesolimab-Arm (39 % vs. 23 %). In beiden Studienarmen erhielt ein Drittel der untersuchten Patienten Glukokortikoide. Eine Vortherapie mit Biologika ist nicht beschrieben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p>Laut pU ist die Prävalenz der GPP bei Menschen über 50 Jahren am höchsten. Die untersuchten Patienten waren im Mittel 43 Jahre alt und damit etwas jünger als die Zielgruppe. Frauen nahmen häufiger an der Studie teil als Männer. Dies entspricht in etwa der Geschlechterverteilung bei GPP. Allerdings waren die Patientencharakteristika hinsichtlich des Geschlechts zwischen den Studienarmen nicht ausgeglichen. Dies gilt auch für den Anteil der Patienten mit asiatischer Abstammung (siehe Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie EFFISAYIL 1</p> <table border="1" data-bbox="331 735 1205 1123"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Spesolimab</b> n = 35</th> <th><b>Placebo</b> n = 18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (MW)</td> <td>43 Jahre</td> <td>43 Jahre</td> </tr> <tr> <td>männliches Geschlecht</td> <td>40 %</td> <td>17 %</td> </tr> <tr> <td>asiatische Abstammung</td> <td>46 %</td> <td>72 %</td> </tr> <tr> <td>Anzahl an Schüben (MW)</td> <td>3,3/Jahr</td> <td>3,8/Jahr</td> </tr> <tr> <td>GPPGA-Gesamtwert 3</td> <td>80 %</td> <td>83 %</td> </tr> <tr> <td>GPPGA-Gesamtwert 4</td> <td>20 %</td> <td>17 %</td> </tr> <tr> <td>GPPGA-Pustelschwere (MW)</td> <td>2,4</td> <td>2,0</td> </tr> <tr> <td>behandelte Plaque-Psoriasis</td> <td>26 %</td> <td>11 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>GPP: generalisierte Psoriasis pustulosa; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; MW: Mittelwert</p>		<b>Spesolimab</b> n = 35	<b>Placebo</b> n = 18	Alter (MW)	43 Jahre	43 Jahre	männliches Geschlecht	40 %	17 %	asiatische Abstammung	46 %	72 %	Anzahl an Schüben (MW)	3,3/Jahr	3,8/Jahr	GPPGA-Gesamtwert 3	80 %	83 %	GPPGA-Gesamtwert 4	20 %	17 %	GPPGA-Pustelschwere (MW)	2,4	2,0	behandelte Plaque-Psoriasis	26 %	11 %	
	<b>Spesolimab</b> n = 35	<b>Placebo</b> n = 18																											
Alter (MW)	43 Jahre	43 Jahre																											
männliches Geschlecht	40 %	17 %																											
asiatische Abstammung	46 %	72 %																											
Anzahl an Schüben (MW)	3,3/Jahr	3,8/Jahr																											
GPPGA-Gesamtwert 3	80 %	83 %																											
GPPGA-Gesamtwert 4	20 %	17 %																											
GPPGA-Pustelschwere (MW)	2,4	2,0																											
behandelte Plaque-Psoriasis	26 %	11 %																											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.14–I.15, I.20–21</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 90–94, S.98–100</p>	<p><b><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></b></p> <p>Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass die Studie EFFISAYIL 1 aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung ungeeignet ist:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Abbruch der Langzeittherapie:</b> Bei etwa der Hälfte der Patienten erfolgte vor Studienbeginn eine Langzeittherapie der GPP (siehe Patientencharakteristika). MTX, Ciclosporin und Acitretin mussten spätestens mit dem Auftreten des erneuten Schubs, Glukokortikoide mindestens 30 Tage vor Randomisierung abgesetzt werden (6). Es ist unklar, ob die Therapie mit Glukokortikoiden ausgeschlichen oder abrupt beendet wurde. Durch den Therapieabbruch erlitten 50 % der Patienten im Placeboarm (9 von 9 vorbehandelten Patienten) und 31 % im Spesolimab-Arm (11 von 18 vorbehandelten Patienten) den aktuellen Schub der GPP. Nach Randomisierung wurde nur bei wenigen Patienten eine alternative Langzeittherapie initiiert (Spesolimab-Arm: Ciclosporin bei 2 Patienten, Placebo-Arm: Ciclosporin bei 1 Patient und MTX bei 3 Patienten). Dieses Vorgehen widerspricht der klinischen Praxis und führte mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem schwereren Verlauf des Schubs.</li> <li><b>Unzureichende Schubtherapie:</b> Topische Therapien oder Fototherapien waren laut Studienprotokoll nicht erlaubt. Andere schubwirksame Therapien wurden kaum umgesetzt: Lediglich zwei Patienten im Spesolimab-Arm und ein Patient im Placeboarm erhielten eine immunsuppressive Therapie des Schubs (Spesolimab-Arm: Ciclosporin, Placeboarm: Ciclosporin plus Glukokortikoide, jeweils 6 % der untersuchten Patienten). Bei</li> </ol>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Spesolimab die Studie EFFISAYIL 1 vor. Es handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Spesolimab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis mit einem akuten mittelschweren bis schweren Schub.</p> <p>Ca. 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten bei Studieneinschluss eine Basistherapie, die entweder mit einer bestimmten Vorlaufzeit oder spätestens mit dem Einsetzen des Schubs vor der ersten Gabe von Spesolimab oder Placebo abgesetzt werden musste. In wie weit dies zu einer zusätzlichen Krankheitsverschlechterung geführt haben konnte – insbesondere bei Ausbleiben einer alternativen Therapiegabe – ist im Nachhinein nicht beurteilbar. Insgesamt wird dieses Vorgehen im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht angemessen eingeschätzt.</p> <p>Die vergleichenden Auswertungen für die Studie EFFISAYIL 1 beziehen sich lediglich auf einen Zeitraum von 8 Tagen, da der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm an Tag 8 unverblindet Spesolimab erhielt. Eine vergleichende Auswertung über lediglich 8 Tage wird in der vorliegenden Indikation trotz der Betrachtung der Schubtherapie jedoch als zu kurz erachtet. Ein typischer Schub einer GPP dauert etwa eine bis vier Wochen.</p> <p>Zusammenfassend ist die Studie EFFISAYIL 1 aufgrund der im vorliegenden Fall kurzen vergleichenden Studiendauer von 8</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>drei weiteren Patienten der Placebogruppe wurde MTX initiiert; es ist jedoch aufgrund des langsamen Wirkungseintritts nicht anzunehmen, dass MTX den klinischen Verlauf innerhalb der achttägigen randomisierten Studienphase relevant beeinflusste. Obgleich keine hochwertige Evidenz zur Schubtherapie der GPP vorliegt, entspricht es nicht der klinischen Praxis, bei diesen schwer erkrankten Patienten gänzlich auf eine Therapie zu verzichten (3). Dies drückt sich auch darin aus, dass die Patienten mehrheitlich (84 %) bei früheren Schüben medikamentös behandelt wurden.</p> <p>3. <b>Unzureichende Studiendauer:</b> An Tag 8 erhielten die meisten Patienten im Placeboarm (15 von 18 Patienten, 83 %) unverblindet Spesolimab. Auswertungen nach Tag 8 vergleichen somit lediglich die unmittelbare Gabe von Spesolimab mit einem verzögerten Therapiebeginn. Der Zeitraum von acht Tagen, in dem Spesolimab gegen Placebo verglichen wird, ist für die Bewertung der Schubtherapie zu kurz: In einer retrospektiven Auswertung dauerte ein typischer Schub bei 66 % der eingeschlossenen Patienten ein bis vier Wochen. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine randomisierte Studienphase von mindestens vier Wochen erforderlich.</p>	<p>Tagen sowie der nicht angemessenen Therapie zur Schubkontrolle nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von Spesolimab zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis zu treffen.</p>
<p>Dossier pU Modul 4A S. 101–184</p>	<p><b>Endpunkte</b></p> <p>Unter Spesolimab erreichten signifikant mehr Patienten ein erscheinungsfreies oder nahezu erscheinungsfreies Hautbild (GPPGA-Gesamtscore 0–1) bis Tag 8 als unter Placebo. Dieser Effekt beruhte in erster Linie auf einer deutlichen Reduktion der Pusteln unter Spesolimab. Ein signifikanter</p>	<p>Der G-BA nimmt die Ausführungen zur Kenntnis.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Behandlungsunterschied hinsichtlich der Pustelfreiheit bestand ab Tag 3 (Spesolimab vs. Placebo: 31 % vs. 0 %). Rötungen und Schuppungen wurden bis Tag 8 nicht signifikant beeinflusst (siehe Tabelle 3). Subgruppenanalysen zeigten eine vergleichbare Effektivität von Spesolimab bei Männern und Frauen sowie bei Asiaten und Weißen.</p> <p>Tabelle 3: Wirksamkeit von Spesolimab in der Studie EFFISAYIL 1 (Tag 8)</p> <table border="1" data-bbox="331 687 1189 1023"> <thead> <tr> <th></th> <th>Spesolimab n = 35</th> <th>Placebo n = 18</th> <th>RR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GPPGA-Pusteln 0</td> <td>60 %</td> <td>6 %</td> <td>10,8 (2,1–324,6) p &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>GPPGA-Rötungen 0–1</td> <td>20 %</td> <td>11 %</td> <td>1,8 (0,5–17,1) p = 0,467</td> </tr> <tr> <td>GPPGA-Schuppung 0–1</td> <td>23 %</td> <td>17 %</td> <td>1,4 (0,4–7,6) p = 0,774</td> </tr> <tr> <td>GPPGA-Gesamtwert 0–1</td> <td>49 %</td> <td>17 %</td> <td>2,9 (1,0–17,1) p = 0,038</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Konfidenzintervall; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; RR: relatives Risiko</p> <p><b>Sicherheit</b></p> <p>In der Studie EFFISAYIL 1 bestand unter Spesolimab eine numerische Zunahme unerwünschter Ereignisse (66 % vs. 56 %) sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) (6 % vs. 0 %). Von besonderer Relevanz erscheint die numerische Häufung von Infektionen (17 % vs. 6 %) und von Überempfindlichkeitsreaktionen (9 % vs. 6 %) bis hin zum Angioödem (2 Fälle vs. 0 Fälle) und Verdacht auf ein DRESS-</p>		Spesolimab n = 35	Placebo n = 18	RR (95 % CI) p-Wert	GPPGA-Pusteln 0	60 %	6 %	10,8 (2,1–324,6) p < 0,001	GPPGA-Rötungen 0–1	20 %	11 %	1,8 (0,5–17,1) p = 0,467	GPPGA-Schuppung 0–1	23 %	17 %	1,4 (0,4–7,6) p = 0,774	GPPGA-Gesamtwert 0–1	49 %	17 %	2,9 (1,0–17,1) p = 0,038	
	Spesolimab n = 35	Placebo n = 18	RR (95 % CI) p-Wert																			
GPPGA-Pusteln 0	60 %	6 %	10,8 (2,1–324,6) p < 0,001																			
GPPGA-Rötungen 0–1	20 %	11 %	1,8 (0,5–17,1) p = 0,467																			
GPPGA-Schuppung 0–1	23 %	17 %	1,4 (0,4–7,6) p = 0,774																			
GPPGA-Gesamtwert 0–1	49 %	17 %	2,9 (1,0–17,1) p = 0,038																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Syndrom (1 Fall bis Tag 8 plus 1 weiterer Fall bis Woche 12 vs. 0 Fälle). Im Zusammenhang mit DRESS wurde eine medikamentös-toxische Leberschädigung dokumentiert. Die beiden DRESS-Verdachtsfälle wurden als „kein DRESS“ (kurzes Intervall zwischen Symptombeginn und Spesolimab-Gabe) und „möglicher DRESS“ (mögliche Auslösung durch die gleichzeitige Gabe von Spiramycin) beurteilt.</p> <p>Etwa die Hälfte der Patienten entwickelte im Median 2,3 Wochen nach Spesolimab-Gabe Anti-Drug-Antikörper (ADA) (7). Die klinische Bedeutung der ADA, insbesondere bei wiederholter Schubtherapie mit Spesolimab, ist unklar.</p> <p><b>Diskussion</b></p> <p>In der Studie EFFISAYIL 1 besserte sich das Hautbild unter Spesolimab signifikant und klinisch relevant stärker als unter Placebo, insbesondere hinsichtlich der Pusteln. Die AkdÄ sieht ein grundsätzliches Potenzial von Spesolimab bei der Schubtherapie der GPP. Der in der Studie EFFISAYIL 1 gezeigte Behandlungseffekt kann allerdings nicht auf die klinische Versorgung übertragen werden. Der aktuelle Versorgungsstandard könnte nach Einschätzung der AkdÄ am ehesten durch eine pragmatische RCT mit einer Begleittherapie nach Maßgabe des Arztes abgebildet werden. In der Studie EFFISAYIL 1 erfolgte dagegen ein durch das Studienprotokoll erzwungener Abbruch der Langzeittherapie und ganz überwiegend ein Verzicht auf jegliche Akuttherapie, ohne dass hierfür eine klinische Begründung ersichtlich wäre. Es ist anzunehmen, dass der Effekt von Spesolimab bei Fortführung der Langzeittherapie und einer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenindividuellen Schubtherapie deutlich geringer ausgefallen wäre.</p> <p>Es gibt bislang keine Erfahrungen mit Spesolimab in anderen Indikationen. Die geringe Patientenzahl und die sehr kurze Studiendauer von EFFISAYIL 1 ermöglichen keine sichere Beurteilung der Verträglichkeit von Spesolimab. Die begrenzte Datenlage gibt Hinweise auf eine erhöhte Rate an SUE unter Spesolimab, insbesondere hinsichtlich Unverträglichkeitsreaktionen und Infektionen.</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen von Spesolimab als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Die AkdÄ folgt dieser Einschätzung. Wie oben erläutert, entspricht der Abbruch der Langzeittherapie und der fast vollständige Therapieverzicht im akuten Schub nicht dem Versorgungsstandard. Zudem ist aus klinischer Sicht eine randomisierte Studiendauer von mindestens vier Wochen erforderlich, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Schubtherapie mit Spesolimab beurteilen zu können.</p>	<p>Der G-BA nimmt die Ausführungen zur Kenntnis.</p>
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Spesolimab bei der Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit GPP nicht belegt ist.</p>	<p>Der G-BA nimmt die Ausführungen zur Kenntnis.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Fujita H, Terui T, Hayama K et al.: Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol* 2018; 45: 1235-1270.
2. Navarini AA, Burden AD, Capon F et al.: European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1792-1799.
3. Reich K, Augustin M, Gerdes S et al.: Generalisierte pustulose Psoriasis: Überblick zum Status quo und Ergebnisse einer Diskussionsrunde. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20: 753-772.
4. Rivera-Diaz R, Dauden E, Carrascosa JM et al.: Generalized pustular psoriasis: a review on clinical characteristics, diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2023; 13: 673-688.
5. Aliud Pharma: Fachinformation "Prednisolon AL 5 mg/10 mg/20 mg/50 mgTabletten". Stand: Januar 2021.
6. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S et al.: Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2021; 385: 2431-2440.
7. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S et al.: Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2021; 385: 2431-2440.

### 5.3 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.5.2023
Stellungnahme zu	Spesolimab (Spevigo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2023 eine Nutzenbewertung zu Spesolimab (Spevigo) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Spesolimab wird angewendet zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patient:innen mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) als Monotherapie. Dies ist die erste spezifische Arzneimitteltherapie in diesem Anwendungsgebiet.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA die Gabe der systemischen Glukokortikoide fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte randomisierte Zulassungsstudie wurde vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft. Begründet wurde dies mit der Abweichung von den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese nicht regelhaft bei allen Patient:innen eingesetzt wurde.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit einem mindestens beträchtlichen Ausmaß, basierend u. a. auf Vorteilen bei vollständiger Pustelfreiheit in der Größenordnung eines dramatischen Effekts. Diese Effekte bleiben in der Bewertung unberücksichtigt.</p>	<p>Der G-BA nimmt die einführenden Anmerkungen zur Kenntnis.</p>
<p><b>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Die vorgelegte Zulassungsstudie wurde vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft, da hinsichtlich der Vorgaben der zweckmäßigen</p>	<p>Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie, nicht regelhaft bei allen Patient:innen die Gabe der systemische Glukokortikoide umgesetzt wurde. Die Vorgehensweise des IQWiG ist als unverhältnismäßig einzustufen. Die Studie sollte in die Bewertung unter Berücksichtigung der möglichen Limitationen herangezogen werden.</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>nur für einen Teil der betroffenen Patientinnen und Patienten infrage kommt, da die Nutzen-Risiko-Abwägung u.a. aufgrund von Kontraindikationen oder Rebound-Effekten nach Absetzen die jeweils patientenindividuell abzuwägen ist.</p> <p>Es werden neben den zugelassenen systemischen Glukokortikoiden off-label Therapieversuche eingesetzt, woraus sich jedoch kein genereller Therapiestandard ableiten lässt. Weiterhin steht eine supportive Therapie zur Behandlung der Symptome der Entzündungsreaktion zur Verfügung.</p> <p>In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA für die Behandlung eines akuten Schubes der GPP eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Spesolimab.</p>

#### 5.4 Stellungnahme Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Datum	18.05.2023
Stellungnahme zu	Spesolimab IQWiG Bericht A23-05
Stellungnahme von	<b>Prof. Dr. Matthias Augustin<sup>1</sup></b> <b>Dr. Ralph von Kiedrowski<sup>2</sup></b> für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)  <sup>1</sup> Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf <sup>2</sup> Dermatologische Spezial- und Schwerpunkt-Praxis Selters

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Dr. von Kiedrowski,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das vorgelegte Nutzendossier zu Spesolimab betrifft die Versorgung der Generalisierten Pustulösen Psoriasis (GPP) bei erwachsenen Personen in Deutschland.</p> <p>Die GPP ist eine weltweit vorkommende, äußerst seltene schwere chronisch-entzündliche Hautkrankheit<sup>5</sup>, die Menschen jeglichen Geschlechts und Alters betrifft. Meistens erkranken jedoch Erwachsene. Ihre Häufigkeit wird von Experten auf unter 1000 akute Behandlungsfälle jährlich in Deutschland geschätzt. In den GKV-Daten findet sich hingegen eine erhebliche Anzahl von Fehlkodierungen. So zeigen Auswertungen von Daten der DAK für 2019 hochgerechnet eine Behandlungsprävalenz des ICD-10-Codes L40.1 von jährlich über 25.000 Fällen in Deutschland<sup>6</sup>. Im Jahr 2019 lag die tatsächliche GPP-Prävalenz nach Bereinigung von Fehlkodierungen bei Erwachsenen zwischen 8 und 39 Personen pro 100 000 und die Inzidenz zwischen 1 und 15 Personen pro 100 000. Männer hatten eine niedrigere GPP-Prävalenz als Frauen (Verhältnis 23:77). Die höchste Prävalenz wurde bei den 70- bis unter 80-Jährigen festgestellt, die höchste Inzidenz bei den 60- bis unter 70-Jährigen. Zwei von drei GPP-Patienten hatten mindestens eine andere Diagnose einer Psoriasis-Erkrankung, davon 40% Psoriasis vulgaris. Zu den häufigsten Komorbiditäten gehörten kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Depressionen und Katarakt. GPP-Patienten hatten signifikant</p>	<p>Der G-BA nimmt die einführenden Anmerkungen zur Kenntnis.</p>

5 Reich K, Augustin M, Gerdes S, Ghoreschi K, Kokolakis G, Mößner R, Mrowietz U, Navarini AA, Pinter A, Schäkel K, Staubach P, Sticherling M, Thaçi D, Wilsmann-Theis D. Generalized pustular psoriasis: overview of the status quo and results of a panel discussion. J Dtsch Dermatol Ges. 2022 Jun;20(6):753-771.

6 Hagenström K, Müller K, Augustin M. Generalized pustular psoriasis: epidemiology and comorbidity in Germany - results of an analysis of health insurance data. J Dtsch Dermatol Ges 2023 (accepted for publication)

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Dr. von Kiedrowski,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mehr komorbide Hauterkrankungen als Patienten mit anderen Psoriasis-Erkrankungen und signifikant mehr kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen als Personen ohne GPP.</p> <p>Typisches klinisches Merkmal an der Haut sind großflächige Areale von schmerzhaften, sterilen Pusteln auf erythematöser Haut, begleitet von starker Allgemeinsymptomatik<sup>7</sup>. Die akute Phase geht häufig mit Fieber, Erschöpfung, Schmerzen und Neutrophilie sowie sehr hohem Krankheitsgefühl einher. Unbehandelt können GPP-Schübe aufgrund von Komplikationen wie Sepsis und Organversagen lebensbedrohlich werden, insbesondere bei älteren und komorbiden Patienten. In der Literatur wird die Mortalität bei unzureichender Behandlung auf 5 % bis 10 % geschätzt. Auch deswegen werden die meisten schweren Schübe stationär behandelt. Die Krankheitslast der GPP ist für die einzelnen Patienten immens<sup>8</sup>.</p> <p>Der längerfristige klinische Verlauf ist heterogen: Bei einigen Betroffenen tritt die GPP in unregelmäßig wiederkehrenden Schüben mit zwischenzeitlicher Abheilung auf, bei anderen besteht sie dauerhaft. Mit jedem Schub kann sich der Schweregrad der Symptome verändern. Als Auslöser wurden beschrieben: Infektionen, Stress, Schwangerschaft oder Medikamente wie Salicylate und Methotrexat, eher seltener Schmerzmittel, Topika oder UV-Licht.</p> <p>Eindeutige Kriterien für die Diagnose von GPP gibt es bislang nicht, sie variieren auch geographisch, was auch an unterschiedlichen genetischen Formen in Abhängigkeit von der Ethnizität liegen</p>	

7 Zheng, M, Jullien, D, Eyerich, K. The Prevalence and Disease Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. Am J Clin Dermatol 2022;23:5–12.

8 Kharawala, S, Golembesky, AK, Bohn, RL, Esser, D. The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psori-asis: a structured review. Expert Rev Clin Immunol 2020;16:239–252

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Dr. von Kiedrowski,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>könnte<sup>9,10,11</sup>. So ist der asiatische Geno- und Phänotyp anders und kommt die Erkrankung in Südost-Asien häufiger vor<sup>12,13</sup>.</p> <p>Für Europa wird empfohlen, sich an den GPP-Kriterien des 2017 veröffentlichten Konsens ERASPEN zu orientieren<sup>14</sup>. Dieser definiert eine GPP als sterile Pustulose auf nicht akraler Haut, die mit oder ohne Psoriasis vulgaris und mit oder ohne systemische Entzündung auftritt und entweder persistierend (mehr als drei Monate) oder rezidivierend (mehr als eine Episode) sein kann, dabei immer mit einem individuellen klinischen Verlauf. Systemische Entzündung betrifft hier Fieber über 38 °C und Leukozytose.</p> <p>Phänotypisch und genotypisch weist die GPP Überlappungen mit der Psoriasis vulgaris auf, unterscheidet sich aber klar<sup>15</sup>. Dies gilt sowohl für den Verlauf wie auch für die Signaltransduktion, die bei der GPP weitaus stärker durch den IL-36-Signalweg charakterisiert ist.</p>	

9 Lofvendahl, S, Norlin, JM, Schmitt-Egenolf, M. Prevalence and incidence of generalized pustular psoriasis in Sweden: a population-based register study. Br J Dermatol 2022;186:970–976.

10 Lee, JY, Kang, S, Park, JS, Jo, SJ. Prevalence of Psoriasis in Korea: A Population-Based Epidemiological Study Using the Korean National Health Insurance Database. Ann Dermatol 2017;29:761–767.

11 Augey, F, Renaudier, P, Nicolas, JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. Eur J Dermatol 2006;16:669–673.

12 Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H et al. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. Acta Derm Venereol 1996;76:68–71.

13 Jin, H, Cho, HH, Kim, WJ et al. Clinical features and course of generalized pustular psoriasis in Korea. J Dermatol 2015;42:674–678.

14 Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, Kingo K, Smith C, Barker JN; ERASPEN Network. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Nov;31(11):1792-1799

15 Twelves, S, Mostafa, A, Dand, N et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1021–1026.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Dr. von Kiedrowski,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bislang gibt es für die GPP keine evidenzbasierten Behandlungsalgorithmen oder Leitlinien. Akute GPP-Schübe werden bisher mit konventionellen Immunsuppressiva (Ciclosporin, Methotrexat, topische Kortikosteroide) oder Retinoiden, gegebenenfalls in Kombination mit Phototherapie behandelt werden. Ergänzt werden diese durch internistische Maßnahmen in Abhängigkeit von Schweregrad und Komplikationen. Die Effekte, Nutzen und Risiken systemischer Glukokortikoide sind sehr komplex und werden kontrovers diskutiert. Der inflammatorischen Protektion stehen Risikofaktoren für Infektionen und andere Komplikationen dar. Die langfristige Anwendung von Kortikosteroiden sollte ohnehin vermieden werden. In den letzten Jahren hat sich der Einsatz von Biologika als zusätzliche Therapieoption entwickelt, unter denen am häufigsten TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten, aber auch solche gegen IL-17 und IL-23 Verwendung finden. Gleichwohl stellen sie keinen Standard, sondern ein erweitertes Spektrum dar.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die Zulassung von Spesolimab als erstes spezifisch verfügbares Arzneimittel bei GPP sehr zu begrüßen, das zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) als Monotherapie angewendet wird.</p> <p>Zu dessen Nutzenbewertung nehmen Prof. Dr. Augustin und Dr. von Kiedrowski für die DDG, das bundesweite Hautnetz sowie die regionalen Psoriasisnetze und den BVDD Stellung.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
5	<p>Zitat: „Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Spesolimab als Monotherapie im Vergleich mit systemischen Glukokortikoiden als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis.“</p> <p>Die Wahl systemischer Glukokortikosteroide als Vergleichstherapie ist kritisch zu sehen, da für sie kein etablierter, evidenzbasierter Standard vorliegt und in bestimmten therapeutischen Situationen sogar Kontraindikationen bestehen können. Dies gilt insbesondere auch für die Behandlung über eine Kurzzeittherapie hinaus.</p>	<p>Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden nur für einen Teil der betroffenen Patientinnen und Patienten infrage kommt, da die Nutzen-Risiko-Abwägung u.a. aufgrund von Kontraindikationen oder Rebound-Effekten nach Absetzen die jeweils patientenindividuell abzuwägen ist.</p> <p>Es werden neben den zugelassenen systemischen Glukokortikoiden off-label Therapieversuche eingesetzt, woraus sich jedoch kein genereller Therapiestandard ableiten lässt. Weiterhin steht eine supportive Therapie zur Behandlung der Symptome der Entzündungsreaktion zur Verfügung.</p> <p>In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA für die Behandlung eines akuten Schubes der GPP eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Spesolimab.</p>

6	<p>Zitat: „<i>Es ist wahrscheinlich, dass dies zu einer zusätzlichen Krankheitsverschlechterung führen könnte, insbesondere bei Ausbleiben einer alternativen Therapiegabe. Insgesamt wird dieses Vorgehen im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig von der Diskussion zum Einsatz systemischer Glukokortikoide als nicht angemessen eingeschätzt.</i>“</p> <p>Aus klinischer Sicht ist die getroffene Vorgehensweise vertretbar, aus wissenschaftlicher Sicht konnte die Beobachtung der Patienten unter Einsatz der zusätzlichen Therapien fortgesetzt werden, so dass hier keine unververtretbare Verzerrung zu erkennen ist.</p>	<p>Ca. 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten bei Studieneinschluss eine Basistherapie, die entweder mit einer bestimmten Vorlaufzeit oder spätestens mit dem Einsetzen des Schubs vor der ersten Gabe von Spesolimab oder Placebo abgesetzt werden musste. In wie weit dies zu einer zusätzlichen Krankheitsverschlechterung geführt haben konnte – insbesondere bei Ausbleiben einer alternativen Therapiegabe – ist im Nachhinein nicht beurteilbar. Insgesamt wird dieses Vorgehen im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht angemessen eingeschätzt.</p>
8	<p>Zitat: „<i>Gleichzeitig sollte eine Mindestdauer von 12 Wochen erfüllt sein.</i>“</p> <p>In der vorliegenden Behandlungssituation der Akuttherapie einer potentiell lebensbedrohlichen Behandlung ist die Forderung einer Mindestdauer von 12 Wochen Studiendauer unter Beibehaltung eines kontrollierten Designs nicht vertretbar. Dieses Sachverhalt wird auch dadurch nicht anders, dass ein Teil der Patienten in der Studie einen längeren Schubverlauf vor Einschluss hatte.</p>	<p>Die vergleichenden Auswertungen für die Studie EFFISAYIL 1 beziehen sich lediglich auf einen Zeitraum von 8 Tagen, da der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm an Tag 8 unverblindet Spesolimab erhielt. Eine vergleichende Auswertung über lediglich 8 Tage wird in der vorliegenden Indikation trotz der Betrachtung der Schubtherapie jedoch als zu kurz erachtet. Ein typischer Schub einer GPP dauert etwa eine bis vier Wochen.</p>

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Spesolimab**

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. Juni 2023  
von 14.29 Uhr bis 15.33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Henschel

Herr Dr. Jumpertz

Herr Dr. Elzer

Herr Dr. Saure

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Augustin

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschenden Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:29 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir haben im Augenblick noch 50 Sekunden vor der Zeit, aber ich glaube, wir können mit den Formalien schon einmal beginnen. Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir beschäftigen uns in der kommenden Stunde mit Spesolimab, ein neu zugelassener und jetzt auch markteingeführter Wirkstoff zur Behandlung der generalisierenden pustulösen Psoriasis in der Akutbehandlung. Der pharmazeutische Unternehmer ist Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Basis der heutigen Nutzenbewertung ist zum einen das Dossier von Boehringer und die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. April 2023 zu diesem Wirkstoff. Stellung genommen haben die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Boehringer müssten anwesend sein Herr Dr. Henschel, Herr Dr. Jumpertz, Herr Dr. Elzer und Herr Dr. Saure, für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft Herr Professor Augustin und Herr Dr. von Kiedrowski, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Rascher und Herr Dr. Wille sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen und anschließend treten wir in die Frage-und-Antwortrunde ein. Wer macht das? – Herr Henschel, bitte. Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank auch für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit zu einer kurzen Einleitung. Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen, die heute dabei sind: Bei uns ist Herr Dr. Thorsten Jumpertz. Er ist innerhalb des Bereichs Marktzugang der verantwortliche Projektleiter für das Dossier von Spesolimab. Für die Biostatistik des Projekts ist Herr Dr. Daniel Saure anwesend. Unsere medizinische Fachabteilung vertritt heute Herr Dr. Joachim Elzer. Mein Name ist Andreas Henschel. Ich leite bei Boehringer Ingelheim das Team Health Technology Assessment.

Worum geht es in dieser Anhörung? Sie haben es erwähnt, Herr Vorsitzender, wir möchten gerne mit Ihnen über unseren neuen Wirkstoff Spesolimab sprechen. Spesolimab wurde im Dezember letzten Jahres für die Indikation, ich zitiere: „zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis“, kurz GPP, zugelassen. Im Folgenden würde ich gerne diese Abkürzung verwenden.

Die GPP ist eine seltene Hauterkrankung und kann potenziell lebensbedrohlich verlaufen. Kennzeichnend für die GPP sind Schübe mit großflächiger Pustelbildung der Haut. Diese

können mit systemischen Entzündungsreaktionen einhergehen. Während eines solchen Schubs leiden die Patientinnen und Patienten an Symptomen wie Schmerzen, Juckreiz und Fatigue, und sie sind in ihren täglichen Aktivitäten stark eingeschränkt. So ein Schub ist sehr belastend. Die Behandlung erfolgt in der Regel im Krankenhaus. Bislang gibt es keinen Therapiestandard. In der Versorgungsrealität sehen wir ein heterogenes Bild von Therapieoptionen. Unserem Verständnis nach wurde hier bislang sehr viel ausprobiert, um den Patientinnen und Patienten zu helfen.

Selbst zur Evidenz der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich nichts außer den breiten Zulassungen von Prednison und Prednisolon. Boehringer Ingelheim hat auch in dieser seltenen Indikation eine randomisierte, kontrollierte Studie, die EFFISAYIL 1, durchgeführt. Diese hat zur ersten spezifischen Zulassung im Anwendungsgebiet durch die EMA geführt.

Für weitere Erläuterungen zu den klinischen Daten möchte ich gern an meinen Kollegen, Herrn Jumpertz, abgeben, der darauf näher eingehen kann, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Selbstverständlich. Bitte.

**Herr Dr. Jumpertz (Boehringer Ingelheim):** Sehr geehrte Damen und Herren! Wie bereits von Herrn Henschel erwähnt, ist die Pustelbildung als schwerwiegendes Ereignis eine relevante Komplikation. Die Pusteln platzen normalerweise irgendwann auf, was zur Folge hat, dass Kleidung oder Bettwäsche mit der Haut verkleben. Die Haut ist außerdem sehr schmerzempfindlich, was jegliche Art von Berührung angeht. Wie man sich vorstellen kann, ist auch die Schutzfunktion der Haut gestört. Komplikationen wie Infektion, Volumenverlust oder eine gestörte Temperaturregulation können in der Folge auftreten.

In der Studie EFFISAYIL 1 wurde dieses Ereignis im für die Patientinnen und Patienten relevanten Endpunkt vollständige Pustelfreiheit abgebildet. Dort zeigte sich nach einer Woche ein signifikantes relatives Risiko von 10,8, welches damit im Bereich eines dramatischen Effekts liegt. Dies bedeutet eine Verbesserung unter der Behandlung mit Spesolimab um mehr als das Zehnfache. Sogar zu Tag 3 war der dramatische Effekt bezüglich vollständiger Pustelfreiheit schon signifikant.

Bei der patientenberichteten Lebensqualität sehen wir ebenfalls schon früh einen Vorteil zugunsten von Spesolimab. Im weiteren deskriptiven Verlauf ist eine deutliche und schnelle Verbesserung sichtbar. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine Nachteile für Spesolimab gegenüber Placebo.

Ich möchte noch kurz auf die zweckmäßige Vergleichstherapie eingehen. Als zVT hat der G-BA systemische Glucocorticoide festgelegt. In der EFFISAYIL 1 Studie war die Therapie von systemischen Glucocorticoiden in Form einer Ausweichmedikation erlaubt. Sie war jedoch nicht regelhaft vorgesehen. Deshalb ergeben sich Limitationen für den Vergleich gegen die zVT, wie auch das IQWiG angemerkt hat. Wir haben uns daher intensiv mit der Evidenz für Glucocorticoide in der GPP sowie deren Stellenwert in der Versorgung befasst.

Bereits im Dossier haben wir systematisch nach jeglicher Art relevanter Evidenz für systemische Glucocorticoide in der GPP gesucht. Dazu haben wir versucht, RCT zu finden, die über den Brückenkomparator Placebo einen indirekten Vergleich zwischen Spesolimab und der zVT ermöglichen würden. Bei dieser Suche haben wir, wie auch der G-BA in seiner Evidenzrecherche, keine einzige Studie identifizieren können. Auch eine Suche nach weiteren Untersuchungen mit systemischen Glucocorticoiden zur Durchführung nicht adjustierter Vergleiche ergab keine relevanten Treffer. Bis auf deren breite Zulassung findet sich also keine Evidenz für den Nutzen systemischer Glucocorticoide in der Schubtherapie der GPP.

Aufgrund der sehr schwachen Evidenzlage hat Boehringer Ingelheim eine nicht-interventionelle Studie initiiert. Diese Studie namens SCRIPTOR konnte in Deutschland 15 Patienten mit insgesamt 24 Schüben identifizieren. Bei nur drei Schüben wurden systemische Glucocorticoide als Monotherapie eingesetzt. Auf dieser Basis war ebenfalls kein indirekter Vergleich möglich.

Es hat sich allerdings gezeigt, dass die Schubtherapie sehr heterogen ist. Dabei kommen teilweise systemische Glucocorticoide zum Einsatz, wie in der Studie SCRIPTOR bei etwa 12 Prozent der behandelten Schübe. In der Studie EFFISAYIL 1 erhielten nur vier von 53 Patientinnen und Patienten zur Behandlung des letzten Schubes vor Studieneinschluss systemische Glucocorticoide, sprich: nur knapp acht Prozent.

Eine Therapie zur Linderung der Symptome war in der Studie EFFISAYIL 1 als Begleitmedikation in beiden Armen zugelassen und wurde entsprechend eingesetzt. Es erfolgte daher im Vergleichsarm zwar nur in einem Fall eine Therapie mit systemischen Glucocorticoiden, supportive Therapien wurden jedoch eingesetzt. Das deckt sich mit dem Eindruck, der sich sowohl aus der SCRIPTOR-Studie, als auch aus den Daten zur Versorgung der EFFISAYIL 1 Patienten vor Studieneinschluss ergibt. Daher bildet die Studie EFFISAYIL 1 unserer Einschätzung nach die Versorgungsrealität gut ab.

Auch vor dem Hintergrund der Effektstärke, also einer Verzehnfachung des Erreichens der vollständigen Pustelfreiheit, halten wir die Ergebnisse daher für die Nutzenbewertung geeignet und sehen einen Zusatznutzen für Spesolimab.

Jetzt würde ich gern an Herrn Henschel zurückgeben, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Vielen Dank. Wie Herr Jumpertz geschildert hat, sind wir uns der Limitationen bewusst, die sich im Vergleich zu den systemischen Glucocorticoiden ergeben. Wir finden nicht einmal einarmige Studien für einen indirekten Vergleich. In der eigens durchgeführten, nicht interventionellen Studie SCRIPTOR wurden nur zwölf Prozent der Schübe mit systemischen Glucocorticoiden therapiert.

Für Spesolimab wiederum liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie vor. Gleichzeitig sehen wir im Vergleich zu Placebo und supportiven Begleitbehandlung einen zehnfach stärkeren

Effekt bei der vollständigen Pustelfreiheit. Wir haben hier also eine Kombination von hochwertiger Evidenz und einem Effekt mit dramatischem Ausmaß. Deshalb sind diese Daten aus unserer Sicht trotz der genannten Unsicherheiten geeignet, einen Zusatznutzen für Spesolimab abzuleiten.

Vielleicht noch einen Punkt zum Thema der Erhaltungstherapie: Im Placeboarm unserer Studie gab es nur drei Patienten, die bis zum Tag vor der Randomisierung eine Erhaltungstherapie bekamen. Diese Therapien konnten das erneute Aufkommen eines Schubs nicht verhindern und wurden daraufhin abgesetzt. Wie bei der Schubtherapie wird auch bei der Erhaltungstherapie unseres Wissens viel ausprobiert, und auch hier ist die Evidenzlage sehr schwach. Zugelassen sind systemische Glucocorticoide sowie topische Glucocorticoide und Dapson.

Aus dem entsprechenden Beratungsgespräch des G-BA wissen wir, dass Glucocorticoide nicht für die Erhaltungstherapie der GPP infrage kommen. Zu Dapson: In den Daten der EFFISAYIL 1 Studie sehen wir nur einen einzigen Patienten, der Dapson als Erhaltungstherapie bekommen hat. Er bekam es nur für zwei Monate, und das war elf Jahre vor Studieneinschluss.

Lassen Sie mich abschließend zusammenfassen: Wir sprechen bei der GPP über eine seltene Erkrankung. Die Schübe treten noch seltener auf. Trotz der Seltenheit hat Boehringer Ingelheim eine RCT durchgeführt. Die Schubtherapie erfolgt nach unseren Erkenntnissen in Ermangelung spezifischer Therapieoptionen sehr heterogen und mit supportiven Begleitbehandlungen. Trotz der vorhandenen Zulassung von systemischen Glucocorticoiden finden wir keine nutzenbegründende Evidenz. Die uns vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass diese auch in der Versorgung nur bei einem kleinen Teil der Patienten eingesetzt werden.

Das Leitsymptom der GPP ist die schwerwiegende Pustelbildung der Haut. Bei der Rückbildung dieser Pusteln bis zur vollständigen Pustelfreiheit sehen wir einen zehnfach stärkeren Effekt im Vergleich zu Placebo, supportiven Begleitmedikationen und Ausweichmedikation. Bei den Nebenwirkungen wiederum sehen wir keine Nachteile gegenüber Placebo. – Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen. Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Hentschel, Herr Dr. Jumpertz, für diese Einführung. Wir sind bereits beim Thema. Meine erste Frage geht an Herrn Professor Augustin und Herrn von Kiedrowski. Wir haben gehört, wie schwierig es ist, Evidenz für adäquate Alternativbehandlungen abzubilden. Deshalb die konkrete Frage: Wie werden Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einem akuten Schub der GPP unter real existierenden Bedingungen, über den jetzt zu bewertenden Wirkstoff hinweggedacht, behandelt? Welche Rolle spielen die Glucocorticoide bei der initialen Kontrolle des Entzündungsgeschehens? Das war, wie gerade am Schluss von Herrn Henschel gesagt wurde, doch eher eine untergeordnete.

Werden die Therapien, die zur Schubkontrolle eingesetzt werden, bei einer Akutbehandlung abgesetzt? Wie lange dauern die Schübe in der Regel? Das wäre etwas, um das einzuordnen.

Aber der Schwerpunkt liegt auf der Bedeutung der Glucocorticoide, damit man ein Gefühl dafür hat. Wer möchte beginnen? – Herr Augustin, bitte.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Vielen Dank. Zunächst ist allen, glaube ich, klar, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt, von der wir weniger als 500 Patienten im Jahr stationär in Behandlung haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe bei mir 170 bis 400 Patienten stehen. Das darf man nicht mit einer Massenerkrankung verwechseln. Das ist klar. Das war mir auch nicht klar, bevor ich mich hierauf vorbereitet habe.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Genau. Diese unter 500 heißt, dass wir an keinem Zentrum, auch nicht an den Uniklinken, wo ich tätig bin, eine höhere Patientenanzahl vorfinden, die es erlauben würde, einen evidenzbasierten Therapiestandard zu entwickeln. Was an den vielen mit wenigen Patienten arbeitenden universitären Zentren daraus entstanden ist, sind verschiedene Vorgehensweisen. Manche setzen initial systemische Steroide ein, wenn jemand mit einem schweren Schub kommt. Manche machen es gerade nicht, weil diese Patienten meistens aufgrund ihrer starken Allgemeinsymptomatik hohes Fieber, starke Reduktion des Allgemeinbefindens, Risikofaktoren für Infektionen keine Steroide bekommen sollen. Insofern gibt es zwei Schulen. Wir selbst individualisieren das Ganze, aber setzen häufiger Biologika ein, TNF-alpha-Inhibitoren wie Infliximab, Adalimumab, als dass wir noch systemische Steroide verwenden.

Im Einzelfall kann das einmal kurzfristig notwendig sein. Man macht es dann ungern und sicher nicht über längere Zeit als wenige Tage, weil Sie auch das zweite Risiko haben, dass es nach dem Ansprechen beim Ausschleichen oder Weglassen der Steroide zu einem Rebound kommt und erst recht eine Pustulose auftritt. Dieses Rebound ist das, was wir als zweites neben den Komplikationen unter der systemischen Steroidbehandlung und den Infektionen befürchten. Von daher sind häufig die TNF-Blocker eine bessere Alternative, wobei sie relativ lange brauchen, bis sie wirken. Insofern haben wir da einen unmet need. Das, was wir bei Spesolimab als schnelle Reaktion und fast komplette Beseitigung der Pusteln sehen, ist bisher durch nichts erreicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Augustin. – Herr von Kiedrowski, Ergänzungen?

**Herr Dr. von Kiedrowski (DDG):** Wie Sie wissen, bin ich nicht in der Klinik, sondern in der Praxis tätig, habe aber aufgrund der Lokalisation der Praxis sehr weite Wege zu einer stationären Versorgungseinrichtung, die eine dermatologische Führung hat. Insofern sehe ich zum Teil orale Steroide selten, aber eher von internistisch geführten Abteilungen, Intensivstationen, wo die Patienten ohne dermatologisches Konzil im Rahmen dieser allgemein sehr stark beeinträchtigenden Erkrankung landen. Ich selber habe in der Praxis in den letzten fünf Jahren zwei Patienten gehabt.

Der eine war gerade durch eine orale Steroidtherapie, die bei einer normalen, also einer Psoriasis vulgaris, gegeben wurde, in diese pustulöse Form abgeglitten. Den habe ich damals, wie von Professor Augustin gesagt, mit Infliximab ambulant behandeln können, weil die Allgemeinsymptome wie Fieber nicht so stark ausgeprägt waren. Ein anderer Fall ist von mir mit Interleukin-17-Antagonisten erfolgreich behandelt worden.

Aber orale Steroide, wie gerade gesagt, sind kein dermatologischer Standard, zumindest von den meisten Kliniken. Sie bergen zum einen die Infektionsgefahr bei dem reduzierten Allgemeinzustand und beim Absetzen zusätzlich diese Reboundeffekte, sodass ich sie nicht als Therapiestandard ansehen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr von Kiedrowski. Jetzt habe ich Herrn Marx vom GKV SV und Frau Bickel von der KBV. Herr Marx, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. Ich greife auf, was Herr Augustin gerade ins Gespräch gebracht hat, dass es ein Wiederauftreten der Erkrankung nach der Akutbehandlung mit oralen Steroiden gibt. Die Frage richtet sich an den pU: Wenn es bekannt ist, dass diese Problematik auftritt, warum haben Sie trotzdem so ein extrem kurzes Studiendesign von nur acht Tagen gewählt und nicht länger therapiert, um eine Nachhaltigkeit des Effekts zu sehen und eventuell zu zeigen, inwiefern dieses Wiederauftreten unter Spesolimab vorkommt oder nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte das für den pU beantworten? – Herr Henschel.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Wir sehen für die akute Situation die Therapiedauer als adäquat an, weil wir nach diesen acht Tagen Effekte sehen. Der überwiegende Teil der Patienten mit Spesolimab hat innerhalb der ersten Woche die Pustelfreiheit. Dazu könnte Herr Saure gerne ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Saure.

**Herr Dr. Saure (Boehringer Ingelheim):** Vielen Dank. Herr Henschel hat es gerade gesagt, für die akute Erkrankung und die Schwere der Erkrankung sehen wir die Dauer der Studie als adäquat an. Das Studiendesign an sich hängt auch mit der akuten Situation direkt zusammen. Es handelt sich hier um eine präspezifizierte Analyse über zwölf Wochen. Konfirmatorisch haben wir uns die Pustelfreiheit an Tag 8 angeschaut. Wenn wir die Ergebnisse sehen, sehen wir ein sehr schnelles Ansprechen unter Spesolimab im Sinne eines dramatischen Effekts, und dies nicht nur am Tag 8 sondern schon am Tag 3.

Ab Tag 3 hat jede dritte Person die Pustelfreiheit unter Spesolimab erreicht. Dieses Ansprechen erhöht sich noch bis Tag 8 und bleibt über die zwölf Wochen erhalten. Zudem zeigen die Patientinnen und Patienten ein gutes Sicherheitsprofil über die Zeit, auch die Lebensqualität verbessert sich kontant über die zwölf Wochen.

Da wir, wie wir im Eingangsstatement erwähnt haben, die Pustelfreiheit als das relevante Ziel bei der Behandlung eines Schubs ansehen, sind wir der Überzeugung, dass Tag 8 ausreichend ist, um den Behandlungserfolg abschließend beurteilen zu können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Rascher und Herr Wille von der AkdÄ haben sich auch zu dieser Frage gemeldet. Herr Professor Rascher, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Es wurde gesagt, dass das Studienprotokoll und das, was erarbeitet wurde, letztendlich der Versorgungsrealität entsprechen. Das Studienprotokoll passt nicht genau in die Versorgungsrealität; denn es ist ein erzwungener Abbruch der Langzeittherapie. Jeglicher Verzicht auf eine Akuttherapie in der Kontrollgruppe ist eigentlich problematisch. Die Studie ist auch viel zu kurz. Ich denke, der Wirkstoff hat Potenzial, aber mit so einer kurzen Studie kann das nicht gezeigt werden. Die geringe Patientenzahl, die sehr kurze Studiendauer ermöglichen keine sichere Beurteilung der Verträglichkeit und der Wirksamkeit nach acht Tagen. Man sieht nicht, ob es einen Rebound gibt oder nicht. Von daher kritisiere ich das oder frage den Unternehmer: Warum hat man die Studie so kurz angelegt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Vielleicht noch Herr Wille zur Ergänzung und dann geben wir die Frage an den Unternehmer zurück.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich glaube, dass es keine etablierte Standardtherapie gibt, ist allgemein akzeptiert. Es ist so, wie wir es in der AkdÄ diskutiert haben und Herr Rascher gesagt hat, dass es trotzdem eine Behandlung gibt, die sehr bunt ist. Ich habe einmal durchgezählt. Es gibt sieben oder acht Wirkstoffe, die von verschiedenen Statements eingesetzt werden, wie es beschrieben ist. Insofern könnte man sagen, man gibt in der Kontrollgruppe das, was gemacht wird, so heterogen es vielleicht auch ist. Aber man hätte dann einen pragmatischen Ansatz und würde zumindest mit dem vergleichen, was in der Praxis, in der Versorgung Usus ist. Das wäre der eine Punkt, der, meine ich, bei dem vorhandenen Potenzial des Stoffes ein verlässliches und verwertbares Ergebnis geben würde. Das ist das eine. Herr Rascher hat bereits gesagt, dass uns das mit den acht Tagen, die man nur beurteilen kann, viel zu kurz erschien und aus unserer Sicht mindestens vier Wochen angebracht wären.

Zum dritten würde ich kurz auf die Aussage eingehen, es gebe kein Problem mit der Verträglichkeit gegenüber Placebo. Ich glaube, das ist nicht ganz korrekt. Es gibt durchaus eine zumindest numerische Häufung von Infektionen und Überempfindlichkeitsreaktionen. Das ist bei dieser relativ kleinen Fallzahl nicht signifikant. Aber es waren 17 Prozent versus 6 Prozent bei den Infektionen und Überempfindlichkeitsreaktionen 9 Prozent versus 6 Prozent. Ich glaube, das sollte man zumindest vor dem Hintergrund der Unsicherheiten, die man tatsächlich hat, nicht ganz außer Acht lassen. – Das sind die Dinge, die von unserer Seite zunächst zu ergänzen wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Wille. – Herr Henschel vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich dazu gemeldet.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Vielen Dank für die Anmerkungen. Ich würde die aufteilen. Wir äußern uns erst zur Studiendauer und dann zu der Frage von Herrn Wille, zu den Nebenwirkungen. Zurück zur Studiendauer: Wir sehen bei 60 Prozent der Patienten nach acht Tagen Effekte. Die Sicherheit ist die volle Zeit erhoben worden. – Das einleitend, damit würde ich gern an Herrn Saure für die Studiendauerfrage übergeben und danach an Herrn Elzer für die Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Saure.

**Herr Dr. Saure (Boehringer Ingelheim):** Zum Studiendesign: Das Design hängt mit der akuten Situation eines Schubs zusammen. Der Studie EFFISAYIL 1 geht eine entsprechende Phase-I-Studie voraus, in der wir schon das schnelle Ansprechen von Spesolimab in der ersten Woche gesehen haben. Im Detail antworten sechs von sieben Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden, mit Pustelfreiheit am Tag 8. Erst dieses schnelle Ansprechen hat dieses Studiendesign ermöglicht. Wie Herr Henschel eingangs erwähnt hat, schauen wir uns die Daten über die zwölf Wochen an. Wir schauen bis zu Tag 8 verschiedene Szenarien, Populationen und Astements an und sehen konsistente Effekte, die alle das schnelle Ansprechen von Spesolimab zeigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Elzer.

**Herr Dr. Elzer (Boehringer Ingelheim):** Zu den AE zu den Infektionen: Es ist so: Ja, es gab ein wenig mehr Infektionen im Spesolimab-Arm. Das ist richtig. Das waren aber alles Infektionen, die vom CTCAE-Grad  $\leq 2$  waren. Das heißt, es waren keine schweren Infektionen dabei. Es konnte auch kein Muster erkannt werden, dass es eine bestimmte Art von Infektionen gibt. Bei so geringen Patientenzahlen kann es auch sein, dass es saisonal bedingt ist. Wie gesagt, die Infektionen waren nicht schwer. – Das dazu. Ich weiß die zweite Frage nicht mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie sollten zu den Infektionen etwas sagen. Ich wollte nicht in Ihre betriebsinterne Regie eingreifen, aber das war genau das, was an Sie delegiert war, Herr Elzer. – Herr Marx, Nachfrage? Wir sind bei der Beantwortung Ihrer Frage, sonst käme Frau Bickel dran.

**Herr Dr. Marx:** Es wurde nicht darauf eingegangen, inwiefern vielleicht die Nachhaltigkeit untersucht wurde, aber okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. Ich möchte die Frage an die Kliniker richten. Habe ich das richtig verstanden, Glucocorticoide werden nicht generell zur Behandlung des Schubes eingesetzt und die anderen Therapien, die es gibt, sind allesamt Off-Label? Habe ich das richtig verstanden? Das heißt, wir haben letztendlich keinen Therapiestandard. Das nehme ich erst einmal so mit.

Das Nächste, das mich interessiert: Das ist zur Behandlung des Schubes zugelassen worden. Was man der Nutzenbewertung bzw. des Moduls auch entnehmen konnte, ist, dass zusätzlich eine Basistherapie erfolgt. Das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich würde gern das Studiendesign verstehen. Was war genau mit der Basistherapie? Musste die abgesetzt werden, wenn ein Schub entstanden ist? Das ist die Frage, die mich zumindest vom Studiendesign vom pharmazeutischen Unternehmer interessiert.

Dann eine Frage an die Kliniker: Was macht man als Basistherapie? Ist es sachgerecht, die Basistherapie abzusetzen, wenn ein Schub entsteht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Herr Henschel.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Den einen Punkt, der zur Nachhaltigkeit der Effekte offengeblieben ist, würde gern Herr Jumpertz machen, und Herr Elzer kann sich dann zur Basistherapie äußern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das machen wir so.

**Herr Dr. Jumpertz (Boehringer Ingelheim):** Wir sehen, dass die Studie über zwölf Wochen ging und dass die Patienten danach für 16 Wochen nachbeobachtet wurden. Das heißt, wir decken einen Zeitraum ab, der über sechs Monate geht, wobei ein Großteil der Patienten die Option wahrgenommen hat, in eine Open-Label-Studie zu wechseln. Wir haben für einen kleineren Anteil der Patienten Informationen über sechs Monate, in denen sie keinen Schub mehr bekommen haben. Für die anderen Patienten in der Open-Label-Studie könnte ich auch sagen, dass ein Großteil von denen im Beobachtungszeitraum von aktuell über zwei Jahren keinen Schub mehr bekommen hat, wobei die eine zusätzliche Therapie bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Elzer.

**Herr Dr. Elzer (Boehringer Ingelheim):** Es ist nicht so, dass den Patienten aktiv eine Therapie entzogen wurde, um einen Schub zu provozieren. Es gab Therapien, bei denen eine Wash-out-Phase beachtet werden musste, damit die Patienten in die Studie randomisiert werden konnten. Das sah so aus: Wenn die Patientin oder der Patient einen Schub erhalten hat, wurde geschaut, ob in der Vergangenheit eine Medikation vorlag. Wenn die Wash-out-Phase eingehalten wurde oder lang genug war, konnten die Patienten randomisiert werden. Wenn die Wash-out-Phase nicht eingehalten wurde, wurden die Patienten nicht randomisiert.

Es gab auch Therapien, die bis zu einem Tag vor Randomisierung erlaubt waren. Diese Therapien mussten mit der Randomisierung abgesetzt werden. Man muss aber beachten, dass ein Schub unter dieser Therapie neu entstanden ist. Insofern ist die Therapie höchstwahrscheinlich nicht wirksam gewesen. Wir haben auch keine Evidenz gefunden, dass es Sinn macht, die Therapie, wenn sie keine Wirkung hat, weiterzuführen. Insofern waren die Patienten dann randomisiert. Alle Patienten konnten in der ersten Woche, wie bereits erwähnt, Therapien zur Symptomlinderung bekommen, sprich: zum Beispiel Schmerztherapie oder Cremes. Das ist meine Antwort darauf. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt dazu eine Nachfrage von Frau Bickel, dann Anmerkungen von Frau Nink, Herrn Rascher und Herrn Augustin. Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Genau das ist meine Frage. Dann habe ich das richtig verstanden. Das heißt, zum Zeitpunkt der Randomisierung ist gerade an dem Tag ein Schub aufgetreten. Ich habe eine Frage an die Kliniker. Ich kenne das von anderen Therapien nicht so, dass man dann die Basistherapie absetzt, sondern eigentlich setzt man in anderen Therapien möglicherweise Glucocorticoide etc. zur Behandlung des Schubes ein. Ist es sachgerecht, dass man hier eine Basistherapie, die teilweise aus Ciclosporin, Methotrexat usw. bestand, absetzt?

An den pharmazeutischen Unternehmer habe ich die Frage: Haben Sie zugelassen, dass andere Basistherapien wieder angesetzt werden konnten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Wir lassen jetzt Herrn Rascher, Herrn Augustin, Frau Nink und den pU zu Wort kommen. Herr Rascher.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ich wollte noch etwas zum Studienprotokoll sagen. Es ist so, dass die Langzeittherapie abgesetzt wurde. Das provozierte möglicherweise Schübe. Es ist, denke ich, anzunehmen, dass der Effekt dieses Wirkstoffs bei Fortführung der Langzeittherapie und bei patientenindividueller Schubtherapie deutlich geringer ausgefallen wäre. Stimmt der pU dem zu? Sie haben provoziert, alles abgesetzt, keine lokale Therapie, dann sehen Sie, wie Sie gesagt haben, einen dramatischen Effekt bei diesen wenigen Patienten. Ich sehe auch, dass dieser Wirkstoff Potenzial hat. Aber mit dieser Studie zu sagen, das ist ein wirklicher Zusatznutzen, das kann ich nicht verstehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. – Jetzt Herr Professor Augustin, Herr Dr. von Kiedrowski, dann Frau Nink und der pU.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Ich gehe noch einmal zurück zu den Fragen von Frau Bickel. Wie sieht dieser initiale Zeitpunkt und enge Zeitraum beim Start der Exposition gegenüber Spesolimab versus Placebo aus? Man muss genau hinschauen, was vorausgehend in den wenigen Tagen vorher erfolgt ist. Es ist nicht so, dass die Patienten vorher regelhaft eine Abdeckung mit einer sogenannten Basistherapie haben, wie wir es aus der Rheumatologie kennen, sondern viele haben Schübe aus einer therapiefreien oder nur mit einer topischen Therapie kontrollierten Situation heraus. Insofern ist es dann bei dem entstehenden Schub durchaus häufig so, dass man mit einer Therapie überhaupt erst startet.

Da ist keine vergleichende Systemtherapie gemacht worden, es konnten aber topische Maßnahmen, wenn ich das richtig verstanden habe, weitergeführt werden. Dadurch ist zwar keine Chancengleichheit gegeben, aber es war auch nicht therapiefrei, auch nicht im Placeboarm. Das ist der eine Teil dazu.

Der zweite war die Frage: Wie ging es weiter? Was ist der zur Kontroverse stehende weitere Verlauf? Da ist es so, dass nach Tag 8 bis Woche 12 durchaus eine Nachbeobachtung stattfand. Wenn man sich die Daten anschaut, ist es nach Tag 8 außerordentlich stabil gewesen, nicht

nur der klinische Score, sondern es sind die CRP-Werte, die Granulozyten-Werte weitgehend im Normalbereich geblieben, im Spesolimab-Arm war die Lebensqualität die ganze Zeit bis Woche 12 im Normalbereich und auch der Schmerz-Score. Natürlich ersetzt das keinen aktiven Komparator. Aber es kann durchaus für diese Therapie konstatiert werden, dass es bei den exponierten Patienten bis Woche 12 keinen Rebound gegeben hat und dass der Verlauf stabil war.

Der indirekte Vergleich, der nicht möglich war, ist etwas, was uns als Klinikern nur möglich ist, mit unserer Erfahrung zu unterlegen und zu überlegen, welches Medikament das leistet, was wir hier bei Spesolimab im Vergleich gesehen haben. Mir fällt dazu keines ein. Seitdem wir Spesolimab verordnen können, auch vorher schon im compassionate use, ist für mich Spesolimab der Standard geworden. Wir haben seitdem vier Patienten mit Schüben gehabt, die alle erfolgreich behandelt wurden. Ich bin bereit, einzuräumen, dass die Evidenz im Vergleichsarm nicht optimal ist, aber die Stabilität der ersten Woche hat sich durchaus im Langzeitverlauf gezeigt, und wir sehen in praxi gute Verläufe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Augustin. – Jetzt Herr Dr. von Kiedrowski, danach Herr Hentschel dazu, dann Frau Nink und Frau Bickel mit der Fortführung der Frage. Herr von Kiedrowski.

**Herr Dr. von Kiedrowski (DDG):** Vielen Dank, Herr Hecken. Ich will auch noch einmal auf das Thema der Basistherapie eingehen. Sie müssen beim Krankheitsverständnis von zwei Patientengruppen ausgehen. Eine Gruppe hat überhaupt keine Basistherapie in diesem Sinne, dass Sie sagen, der hatte eine Systemtherapie X. Hier wurde Methotrexat oder Ciclosporin genannt. Unter Methotrexat ist das Auftreten einer generalisierten pustulösen Psoriasis sogar beschrieben, sondern Sie haben Patienten, die vielleicht unter einer blanden Therapie bei einer leichten vulgären Psoriasis stehen, aber dann eine andere Krankheitsentität, nämlich die generalisierte pustulöse Psoriasis entwickeln.

Es gibt aber auch Patienten, die wegen eines ganz anderen Labels unter einer Psoriasis vulgaris, unter einem Biologikum oder einem konventionellen Systemtherapeutikum stehen und trotzdem unter dieser laufenden Therapie in einen GPP-Schub kommen. Da wäre auch zu postulieren, dass die bisherige Therapie, die für eine andere Erkrankung, also die vulgaris, gelaufen ist, diesen Schub hat nicht verhindern können, sodass es dann nicht zu einer Kombinationstherapie des vorbestehenden Biologikums plus Spesolimab kommen kann, sodass auch da diese Basistherapie, wenn Sie das so nennen wollen, für eine vulgäre Psoriasis pausiert wird. In dem Sinne können Sie auch sagen: abgesetzt wird. Sie wird nicht zeitgleich gegeben, und Sie behandeln dann die pustulöse Form und können danach, wenn dieses Krankheitsgeschehen im Griff ist, wieder die vulgäre Psoriasis mit der vorherigen Therapie weiterbehandeln.

Aber Sie müssen diese Patientenkollektive auseinanderhalten, und deshalb ist es nicht so, dass Sie eine Therapie weiterlaufen lassen, unter der es zu einem generalisierten Schub gekommen

ist, weil er unter dieser Therapie aufgetreten ist. Dann macht die Fortführung zunächst gegebenenfalls in Kombination mit Spesolimab klinisch-wissenschaftlich keinen Sinn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. von Kiedrowski. – Jetzt Herr Henschel vom pU, danach Frau Nink vom IQWiG.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Das ist jetzt gar nicht so einfach, weil einige Fragen schon beantwortet wurden. Wenn ich es richtig gesehen habe, ist die Frage noch offen, wie die Basistherapie in der Studie erlaubt war. Dazu könnte sich Herr Elzer äußern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herr Elzer, bitte.

**Herr Dr. Elzer (Boehringer Ingelheim):** Wie gesagt, als Basistherapie in der ersten Woche kann man verstehen, dass die Symptombindung stattgefunden hat, sprich: Schmerzmittel, aber auch, wie Herr Augustin sagte, topische Anwendungen für die Haut. Insofern das zu dem Thema.

Ansonsten war von Herrn Rascher die Frage, wie das mit dem Absetzen der Arzneimittel war. Aber ich denke, das wurde von den klinischen Experten gut erklärt. Es gibt eine therapiefreie Zeit, in der die Patienten, wie der Name sagt, keine Therapie erhalten. Insofern wurden die nicht zwanghaft abgesetzt. Es gab tatsächlich drei Patienten, die am Tag minus 1 eine Therapie erhalten und die zu diesem Tag abgesetzt haben. Aber auch hier gilt, das sind Therapien, unter denen der Schub wieder aufgetreten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Elzer. – Frau Nink, IQWiG.

**Frau Nink:** Es ist einiges gesagt worden, aber ich wollte gern noch einmal auf das Studiendesign zu sprechen kommen, weil gesagt wurde, es ist eine RCT und bildet den Versorgungsalltag ab. Was in der Studie gemacht wurde, ist: Man hat den Einsatz von Spesolimab mit einem Arm mit einem verzögerten Einsatz von Spesolimab verglichen; denn die Patientinnen und Patienten, die im Kontrollarm waren und acht Tage lang auf eine Ausweichmedikation verzichtet haben, hatten dann die Möglichkeit, in der Studie unverblindet Spesolimab zu bekommen. Das haben die meisten der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bekommen. Das waren über 80 Prozent. Das heißt, ich vergleiche Spesolimab direkt gegenüber Spesolimab verzögert.

Dann ist noch die Frage: Was ist in den ersten acht Tagen gewesen? Es ist schon so, dass eigentlich jegliche Basistherapie abgesetzt werden sollte, spätestens beim Einsetzen des Schubes. Ich habe Herrn Augustin so verstanden, dass man das individuell einschätzen muss. Aber in der Studie war es so: Je nachdem, wie die Ausweichphasen waren, mussten manche Substanzen früher abgesetzt werden. Beispielsweise das Infliximab oder Cyclophosphamid, oder systemische Glucocorticoide mussten mit einem gewissen Abstand zu Schub abgesetzt werden. Andere mussten unmittelbar beim Einsetzen des Schubs abgesetzt werden.

Aber dann gab es eigentlich acht Tage lang quasi keine Therapie für diese Patientinnen und Patienten. Wenn sie es ohne Ausweichmedikation bis dahin geschafft haben, und das wurde ihnen empfohlen, konnten sie das Spesolimab bekommen. Ich finde, es ist jenseits der Diskussion um systemische Glucocorticoide die Frage, ob das tatsächlich den Versorgungsalltag widerspiegelt. Das ist eine Frage an die Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Als erstes hat sich Herr Henschel dazu gemeldet, dann die Kliniker.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Vielleicht einen kurzen Punkt vor den Klinikern: Herr Elzer könnte sich noch dazu äußern. Es wurde keinem Patienten eine Hintergrundtherapie entzogen. Die drei, die einen Schub bekamen, mussten sie absetzen, weil die Therapie nicht gewirkt hat. Zu der anderen Situation kann sich Herr Elzer erneut äußern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Elzer.

**Herr Dr. Elzer (Boehringer Ingelheim):** Um das noch einmal klar darzustellen: Bei den Patienten wurde vor der Randomisierung gecheckt, ob sie eine Wash-out-Phase eingehalten haben. Wie von Herrn Augustin beschrieben, gibt es therapiefreie Zeiten. Das heißt, das waren Patienten, die irgendwann in der Vergangenheit einmal einen Schub hatten und dafür eine Therapie bekommen haben. Der Schub ist vorbei, und die Therapie wird dann, je nachdem, was es für eine Therapie ist, mehr oder weniger schnell abgesetzt. Dann haben sie die Chance auf deine therapiefreie Zeit. Wenn diese Patienten in der therapiefreien Zeit einen erneuten Schub bekommen haben und die Auswaschphase der vorherigen Therapie, des vorherigen Schubs gewährleistet war, wurden sie in die Studie aufgenommen. Es wurde keine Langzeittherapie abgesetzt, um den Schub zu provozieren. Das muss man ganz klar betonen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Elzer. – Gibt es Anmerkungen dazu von den Klinikern oder der AkdÄ? Sonst würde ich an Frau Nink zurückgeben. Frau Nink, eine Nachfrage?

**Frau Nink:** Ja, eine kurze. Wenn die Patienten nicht abgesetzt haben, konnten sie nicht in die Studie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, so habe ich es verstanden.

**Frau Nink:** Im Prinzip sind die Patientinnen und Patienten schon vorher eingeschlossen worden, und die Randomisierung hat dann stattgefunden, wenn der akute Schub eingetreten ist. Das heißt, ich musste mir als Patient schon überlegen, wenn ich an der Studie teilnehmen will, dann macht es Sinn, dass ich meine Medikation absetze, sonst habe ich die Auswaschphase nicht erreicht, und dann werde ich nicht an der Studie teilnehmen können. Das ist die Konsequenz, wenn ich das richtig verstanden habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So habe ich es bislang auch verstanden. Wenn es anders wäre, müsste jetzt jemand widersprechen. Ich frage Sie noch einmal, Herr Elzer. Es war so. Sie haben gerade genickt.

**Herr Dr. Elzer (Boehringer Ingelheim):** Ja. Die Überlegungen der Patienten kann ich nur mutmaßen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber das Faktum haben wir beschrieben.

**Herr Dr. Elzer (Boehringer Ingelheim):** Wie gesagt: Die Patienten sehen nicht voraus, wann sie einen Schub bekommen. Deshalb kann man nicht sagen, dass sie unheimlich motiviert sind, dass sie möglichst schnell die Therapie absetzen, nur um an der Studie teilzunehmen. So habe ich es zumindest gerade verstanden, dass es so interpretiert wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. von Kiedrowski, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Dr. von Kiedrowski(DDG):** Zum Verständnis: Ein Patient, der in seiner Anamnese einmalig einen Schub hatte, hat, nachdem dieser Schub behandelt wurde, in der normalen Realität aktuell anschließend keine weitere Erhaltungstherapie außer Hautpflege; denn wenn der GPP-Schub beseitigt ist, ist er in der Regel ohne eine Dauerbehandlung, sondern man macht Hautpflege. Insofern verstehe ich nicht, dass es jetzt hieß, er hat das abgesetzt, um nach Möglichkeit wieder in eine GPP-Studie zu kommen.

Die Patienten wissen nicht, in welchem Intervall – es ist auch nicht jeder Patient, der einen nachvollziehbaren Rhythmus hat, wann er wieder in seinen Schub kommt. Es gibt Patienten unter einer Therapie, die aber wegen einer anderen Indikation, also einer Psoriasis vom Plaque-Typ, in einer Dauertherapie sind. Dort haben wir eine Maintenance, die beibehalten wird. Auch in einer solchen Phase kann ich zusätzlich als eigenständiges Krankheitsbild eine GPP entwickeln. Dann hätte ich die Situation, dass ich entscheiden muss, ob ich mit der Behandlung der Plaque-Psoriasis weitermache oder sie fortführe und versuche, additiv die GPP zu behandeln.

Aber im Regelfall ist es eine schubförmige Erkrankung ohne klare Intervalle. Das heißt, ein Patient, der aus einer stationären Behandlung entlassen wurde, hat das Therapeutikum, und seien es seinerzeit die oralen Steroide als Schubunterbrechung, dann wieder abgesetzt und bleibt danach in einer Hautpflege. Aber das ist nicht als Basistherapie zu bezeichnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. von Kiedrowski. – Frau Nink, gibt es noch Anmerkungen?

**Frau Nink:** Ich glaube, ich habe verstanden, dass es hier sehr individuelle Situationen gibt. In der Studie ist es nur ziemlich einheitlich gemacht worden. Die Patientinnen und Patienten konnten keine Basistherapie haben, wenn sie die Studienmedikation bekommen haben, und sie haben dann auch keine bekommen. Erst ab Tag 8 war zusätzlich die unverblindete Gabe mit Spesolimab möglich. Das ist der Punkt. Individuell mag es sehr unterschiedlich sein, was für die Patientinnen und Patienten richtig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber ich glaube, das haben wir als Faktum allseits bestätigt und anerkannt, egal, ob es kritisiert wird oder nicht. Es ist klar gesagt worden, jawohl, das war so. Dann erteile ich Frau Bickel das Wort.

**Frau Bickel:** Dann habe ich das von den Klinikern so verstanden, dass das eine Therapie ist und vielleicht auch sachgerecht sein mag. Sagen wir einmal, die hatten schon einmal einen Schub, dann würde man das Medikament möglicherweise wieder absetzen, dann gehen sie noch einmal in einen Schub und man behandelt das. Aber dann ist die Frage: Wenn ein erneuter Schub auftritt, was macht man dann? Sie haben eben die TNF-alpha-Blocker etc. genannt. Aber hier war in der Studie nichts erlaubt. Hier wurde nur das neue Medikament gegeben und dann Placebo. In einem Fall wurde ein Glucocorticoid verabreicht.

Wenn man sich die Tabellen anschaut, die das IQWiG aufbereitet hat, was letztendlich im vergangenen Schub gegeben wurde, steht dort Methotrexat oder Ciclosporin etc. Noch einmal die Frage an die Kliniker: Wenn es keine – so habe ich es verstanden – Dauertherapie ohne möglicherweise eine Hautpflege gibt, was macht man konkret, wenn wieder ein Schub auftritt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Augustin bitte.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Ich wiederhole mich. Man wird in einem Schub medikamentös behandeln, und das wird in der Regel eine systemische Therapie sein, die aber keinen Standard hat, die in den Zentren individuell eingesetzt wird und sich nach Patientenmerkmalen richtet. Hier ist es so, dass ersatzweise eine topische Therapie in dem Placeboarm erlaubt war und natürlich eine symptomatische Behandlung von Schmerzen, von Allgemeinsymptomatik usw.

Da ist die Frage: Reicht diese topische Therapie zur Kontrolle der Entzündungssituation aus? Da ist es so: Ich würde normalerweise unter den klinischen Bedingungen nicht so behandeln, sondern eine Systemtherapie aufsetzen. Die sind alle Off-Label, aber das ist Behandlungspraxis. Man würde den Patienten im Vergleichsarm insofern mit einem Add-on behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr von Kiedrowski, Ergänzungen?

**Herr Dr. von Kiedrowski (DDG):** Wenn ein Patient, wie Sie das gerade geschildert haben, zum Beispiel Ciclosporin in der Vergangenheit X Monate oder Jahre vorher beim letzten Schub hatte und vor der Studie jetzt quasi ohne Medikament wieder in die Praxis oder Klinik käme, würde man im Zweifelsfall das gleiche Behandlungsschema noch einmal probieren, was sich jetzt durch ein neues Medikament, das im Label ist, ändert. Aber in der Vergangenheit war es vor der Studie, vor dem Medikament so: Wenn der Patient zum Beispiel unter Ciclosporin einzufangen war, hätte er es beim nächsten Mal wieder für einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten in Ermangelung einer Alternative gegebenenfalls noch einmal bekommen. Aber wenn es einmal funktioniert hat, hätte ich es auch beim zweiten Mal wieder primär damit versucht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wille, danach noch einmal Frau Bickel.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich frage mich, warum das in der Vergleichsgruppe nicht so gemacht wurde, wie Sie gerade geschildert haben, das, was zum Beispiel bei Schüben der Patienten in der Vergangenheit gewirkt hat. Es kann sicherlich sein, dass man bestimmte Mittel nicht kombinieren möchte. Das kann ich nachvollziehen. Aber das wird nicht für alle der Fall sein, sodass man zumindest das im Vergleichsarm hätte geben können, was im Versorgungsalltag – Standard kann ich nicht sagen – üblich ist. Das beeinträchtigt in meinen Augen die Aussagekraft der Studie. Das wäre ein relativ pragmatischer Ansatz gewesen und hätte möglicherweise vergleichbare Ergebnisse gebracht. Das will ich nicht abstreiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wille. – Herr Dr. von Kiedrowski.

**Herr Dr. von Kiedrowski (DDG):** Das wäre aus meiner Sicht grundsätzlich möglich gewesen. Ich würde hier ethische Argumente in Anklang bringen. Wenn ich aus den Vorbehandlungen, aus der Phase-I-Studie vom schnellen Wirken einer Substanz wie Spesolimab weiß und dann den Placeboarm mit Ciclosporin gegenzusetzen, wo ich die schnelle und gleich gute Wirkung sowieso nicht erreichen kann, dann ist für mich die Frage, ob ich diese Randomisierung vornehme, weil ich nach acht Tagen ein anderes Ergebnis habe, das ich mit dem Vormedikament, sei es Methotrexat, sei es Ciclosporin, das wir auch in der vulgären Form für einen Schub einsetzen können, aber ich komme ethisch nicht an den gleichen Behandlungsergebnis. Deshalb wäre es für mich zumindest medizinisch ethisch zu erklären und zu sagen, dann warte ich diese eine Woche, um den Unterschied zu zeigen und gebe diesen Patienten die gleiche Chance und halte sie nicht auf einer Medikation, die aus bekannten Daten definitiv langfristig schlechter wirkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wille noch einmal zur Replik.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Mit ethischer Vertretbarkeit zu argumentieren, ist in meinen Augen sehr schwierig. Es ist sicherlich so: Wenn Sie eine Frage beantwortet haben und eine Therapie wissenschaftlich besser als alles ist, was man bisher hatte, ist es natürlich so, dass man eine solche Studie nicht mehr machen darf. Aber genau diese Frage sollte die Studie beantworten. Insofern ist das ein kleiner Zirkelschluss. Das würde ich nicht als Grund oder Begründung akzeptieren wollen. Da wäre ich etwas vorsichtig. Ich will das nicht überbetonen, aber –

**Herr Dr. von Kiedrowski (DDG):** Dann steht es jetzt eins zu eins.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gut, dass es jetzt eins zu eins steht – schauen wir einmal. Für mich wäre das Naheliegende, ohne mich in irgendeiner Weise parteiisch zu machen, dass ich sage, okay, selbst wenn ich von der Überlegenheit und der schnellen Wirksamkeit dieses Wirkstoffs überzeugt bin, kann ich die Patienten im Vergleichsarm zumindest einmal für acht, neun oder zehn Tage statt nur mit Schmerzmittel und etwas Symptomkontrolle mit einer anderen, bislang im Versorgungsalltag vielleicht auch nicht so reüssierenden Therapieoption

behandeln. Dann kann ich mir überlegen, ob ich jetzt ausweichen muss oder nicht, und dann lasse ich sie cross overn.

Es ist nicht so, dass wir sagen, wir hätten die damit unwiederbringlich für eine lange Zeit in einem anderen Therapieregime. Aber das ist eine methodische Frage, wenn wir darüber diskutieren müssen. Das ist ganz klar. – Frau Bickel, weitere Fragen.

**Frau Bickel:** Das Problem ist, wenn alle, die man für den Schub einsetzen würde, Off-Label sind, ist das tatsächlich ein Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da sind wir beim Solisten.

**Frau Bickel:** Genau. Deshalb habe ich das noch einmal gefragt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war lange vor dem Solisten, aber das ist jetzt ein Problem für uns. Das ist klar.

**Frau Bickel:** Ich will es nur klar bekommen: Die ganzen systemischen Therapien sind alle Off-Label-Therapien, die man bislang im Schub eingesetzt hat. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Außer den Glucocorticoiden.

**Frau Bickel:** Außer den Glucocorticoiden, die man aber nicht einsetzt. Das ist das eine. Das andere ist: Ich würde gern den Stellenwert der Phototherapie erfragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Die Phototherapie hat keinerlei Stellenwert in der Behandlung der akuten GPP. Das macht kein Mensch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, das macht kein Mensch. Es gibt also keinen Aufsatz von irgendeinem im „New England Journal“, der gesagt hat, das könnten wir. Es ist auch in der Literatur und den Leitlinien und Gott weiß was herrschende Meinung.

**Herr Dr. von Kiedrowski (DDG):** Ich glaube, der Gesundheitszustand der Patienten ist für eine Phototherapie nicht geeignet. Das Belichten, Hitzeexposition ist schwierig, wenn sie schon Fieber haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. „Das macht kein Mensch“ bedeutet, es ist medizinisch nicht indiziert. Okay. Ich wollte es nur übersetzen. Ich hätte früher auch gesagt, „das macht kein Mensch“ und das wäre für mich hinreichende Evidenz, aber das ist im G-BA nicht ausreichend. – Herr Rasch vom vfa, danach Herr Professor Augustin.

**Herr. Dr. Rasch (vfa):** Vielen Dank. Ich bin bekanntlich kein Dermatologe, habe aber zwei GPP-Schübe im privaten Umfeld in den letzten Jahren erlebt, den letzten leider erst vor wenigen Wochen. Der dauerte über mehrere Tage. Ich habe mich etwas über das Absetzen gewundert, weil zum Beispiel eine biologische Basistherapie bei Plaque-Psoriasis als Injektion in mehrwöchigen Abständen erfolgt. Ein Absetzen oder das Bekommen einer nächsten Injektion

direkt nach dem Schub entspricht nicht dem Zyklus. Aber es wurde auch hier erwogen, diese in den ersten Tagen und Wochen abzusetzen.

Eigentlich sollte die Anmerkung mehr in die methodische Richtung gehen. Wir sehen hier eine Effektgröße, die in der Größenordnung eines dramatischen Effekts liegt. Das wäre selbst bei einem nicht randomisierten historischen Vergleich von relevanter Größe. Hier liegt aber sogar eine randomisierte Studie vor, bei der im Kontrollarm teilweise Cortison eingesetzt werden konnte. Die genannten Vorschläge einer Off-Label-Therapie als zVT kann ich insofern wenig nachvollziehen, zumal es keine Standardtherapie gibt.

Aus unserer Sicht sind es insgesamt Effekte, die durch diese Störgrößen, über die man sicherlich diskutieren kann, nicht erklärbar sind und so auch herangezogen werden sollten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch, für diese Anmerkung und Einordnung. Herr Augustin hat geschrieben: „Das letzte Kreuz ist erledigt.“ Wenn wir alle wüssten, wann wir das letzte Kreuz getragen haben, ginge es uns besser. Wer möchte sonst noch ein Kreuz tragen oder anmerken? Ansonsten würde ich das Wort an Herrn Henschel geben, damit er das final zu einem würdigen Ende führt. Ich sehe kein Kreuz mehr, damit sind Sie an der Reihe, Herr Henschel, zur Zusammenfassung. Bitte schön.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Final ist nicht so einfach. Ich versuche es einmal, aus unserer Sicht zusammenzufassen. Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die gemeinsame Diskussion. Wir haben uns über viele Dinge ausgetauscht, einmal zu den systemischen Glucocorticoiden. Hier ist die Evidenz sehr unklar. Wir sehen weder in der EFFISAYIL 1-Studie noch in der SCRIPTOR-Studie viele Patienten. Von den klinischen Experten habe ich gelernt, woran das liegen könnte. Diese Substanzen scheinen in der Therapie keine große Rolle zu spielen und sind kein dermatologischer Standard in der Klinik. So habe ich es eben verstanden.

Zur Hintergrundtherapie: Es wurde keinem Patienten eine Erhaltungstherapie aktiv weggenommen. Die Begründung hierzu haben wir gehört, Therapien zur Linderung der Symptome wie Schmerztherapien. Viele Schmerzmittel wurden gegeben. Hautpflege war in der Studie jederzeit erlaubt.

Vielleicht noch ein letzter Punkt zur Studiendauer: Wir sehen signifikante dramatische Effekte schon nach drei Tagen, bestätigt zum primären Zeitpunkt am Tag 8. Diese Effekte blieben über den confirmatorischen Auswertungszeitraum bis Woche 12 erhalten. Solange wurden auch die Sicherheitsdaten erfasst. Aus unserer Sicht ist das für die Bewertung geeignet.

Deshalb lassen Sie mich abschließend festhalten: Wir können für Spesolimab über die randomisierte kontrollierte Studie hochwertige Evidenz zeigen, trotz der seltenen Erkrankung bei drei gleichzeitig einen dramatischen Effekt für die vollständige Pustelfreiheit. Deshalb glauben wir, dass man daraus einen Zusatznutzen ableiten kann. – Herzlichen Dank und Ihnen alles Gute!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Henschel, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt haben und vor allen Dingen an die Kliniker, die die Fragen beantwortet haben. Wir werden das, selbstverständlich zu werten haben, was hier besprochen und diskutiert wurde. Damit können wir diese Anhörung beenden. Denjenigen, die uns als Experten verlassen, wünsche ich noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:33 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung  
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a  
SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-  
medizinischen Fachgesellschaften und der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-241 Spesolimab**

Stand: September 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Spesolimab Generalisierte pustulöse Psoriasis

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Spesolimab	„Spesolimab ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) mit einem akuten Schub.“
Prednisolon H02AB06 Prednisolon JENAPHARM®	<p>Dermatologie: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören:</p> <p>– Erythemato-squamöse Dermatosen: <b>z. B. Psoriasis pustulosa</b>, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c bis a)</p>
Prednison H02AB07 Decortin®	<p>Dermatologie: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören:</p> <p>– Erythemato-squamöse Dermatosen: <b>z. B. Psoriasis pustulosa</b>, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c bis a)</p>
Triamcinolonacetonid/ Zinkoxid D07XB02 Volon® A-Schüttelmix	<p>Insbesondere zur Akutbehandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ekzemen</li> <li>– Kontaktdermatitiden allergischer oder toxischer Genese</li> <li>– Atopischem Ekzem (syn. Neurodermitis atopica, endogenes Ekzem)</li> <li>– Nicht-mykotischer Intertrigo</li> </ul> <p>Andere Dermatosen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Lichen ruber cutis und Sonderformen</li> <li>– <b>Psoriasis pustulosa</b></li> </ul>
Dapson D10AX05 DAPSON-Fatol®	<p>Blasenbildende Dermatosen wie Pemphigus vulgaris, Pemphigus herpetiformis, chronisch familiärer Pemphigus, Schleimhautpemphigoid, Dermatitis herpetiformis.</p> <p>Ein Therapieversuch mit Dapson (DDS) ist bei folgenden Hauterkrankungen bei fehlender risikoärmerer Behandlungsmöglichkeit angezeigt: - beim bullösen Pemphigoid (allein oder in Kombination mit Kortikoiden und Immunsuppressiva); - bei seltenen Erkrankungen, wie subcorneale pustulöse Dermatosen, Erythema elevatum diutinum, Granuloma annulare, Granuloma faciale, Prurigo pigmentosa, rezidivierende Polychondritis. Außerdem bei <b>Psoriasis pustulosa</b>, bullösen, urticariellen oder ulcerösen Exazerbationen des Erythematodes.</p>

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-241 (Spesolimab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 3. September 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	16
Referenzen .....	18

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DLQI	Dermatology Life Quality Index
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GPP	generalisierte pustulöse Psoriasis
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PUVA	Psoralen plus UV-A
QOL	quality of life
RCT	randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
wk	week

## **1 Indikation**

Zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) mit einem akuten Schub.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Psoriasis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1058 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte identifiziert.

### 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

### 3.4 Leitlinien

---

**NICE, 2012 [3].**

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Psoriasis: assessment and management; Update 09/2017

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

This guideline covers people of all ages and aims to provide clear recommendations on the management of all types of psoriasis.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- bis 8/03/2012, **Update 09/2017**

##### LoE

- nach GRADE

### GoR

- sprachliche Formulierung

### Sonstige methodische Hinweise

- In September 2017, we revised the guideline throughout to link to other NICE guidance (including technology appraisals) and some relevant non-NICE guidelines, as well as including new MHRA safety advice and updated licensing information.
- nur wenige Empfehlungen für die GPP formuliert.

### **Recommendations for pustular forms**

- 1.2.1.11 People with generalised pustular psoriasis or erythroderma should be referred immediately for same-day specialist assessment and treatment.  
(...)
- 1.5.2.1 Offer systemic non-biological therapy to people with any type of psoriasis if:
  - it cannot be controlled with topical therapy and
  - it has a significant impact on physical, psychological or social wellbeing and
  - one or more of the following apply:
    - psoriasis is extensive (for example, more than 10% of body surface area affected or a PASI score of more than 10) or
    - psoriasis is localised and associated with significant functional impairment and/ or high levels of distress (for example severe nail disease or involvement at high impact sites) or
    - phototherapy has been ineffective, cannot be used or has resulted in rapid relapse (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months).

### Choice of drugs

- 1.5.2.2 Offer methotrexate [33] as the first choice of systemic agent for people with psoriasis who fulfil the criteria for systemic therapy (see previous recommendation 1.5.2.1) except in the circumstances described in recommendations 1.5.2.4 and 1.5.2.12.
- 1.5.2.3 In people with both active psoriatic arthritis and any type of psoriasis that fulfils the criteria for systemic therapy (see recommendation 1.5.2.1) consider the choice of systemic agent in consultation with a rheumatologist.
- 1.5.2.4 Offer ciclosporin [34] as the first choice of systemic agent for people who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 1.5.2.1) and who:
  - need rapid or short-term disease control (for example a psoriasis flare) or
  - have palmoplantar pustulosis or
  - are considering conception (both men and women) and systemic therapy cannot be avoided.
- 1.5.2.5 Consider changing from methotrexate to ciclosporin (or vice-versa) when response to the first-choice systemic treatment is inadequate.
- 1.5.2.6 Consider acitretin for adults, and in exceptional cases only for children and young people, in the following circumstances:
  - if methotrexate and ciclosporin are not appropriate or have failed or

- for people with pustular forms of psoriasis.
- (...)
- 1.5.2.11 Use incremental dosing of acitretin to minimise mucocutaneous side effects and achieve a target dose of 25 mg daily in adults. Consider dose escalation to a maximum of 50 mg daily when no other treatment options are available. Assess the treatment response after 4 months at the optimum dose of acitretin and stop treatment if the response is inadequate, for example:
    - in plaque-type psoriasis, less than a 75% decrease in PASI score or less than a 50% decrease in PASI score and less than 5 points in DLQI score
    - in pustular forms of psoriasis, not achieving clear or nearly clear on the static Physician's Global Assessment.

#### Methotrexate and risk of hepatotoxicity

- 1.5.2.12 When considering the risks and benefits of treating any type of psoriasis with methotrexate, be aware that methotrexate can cause a clinically significant rise in transaminases and that long-term therapy may be associated with liver fibrosis (...)

#### Referenzen

[31] At the time of publication (October 2012), psoralen did not have UK marketing authorisation for this or any indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. The patient (or their parent or carer) should provide informed consent, which should be documented. See the GMC's Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors for further information.

[33] At the time of publication (October 2012), methotrexate did not have UK marketing authorisation for this indication in children and young people. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. The patient (or their parent or carer) should provide informed consent, which should be documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors for further information.

[34] At the time of publication (October 2012), ciclosporin did not have UK marketing authorisation for this indication in children and young people under 16 years of age. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. The patient (or their parent or carer) should provide informed consent, which should be documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors for further information.

---

#### **Menter, A. et al., 2019 [2].**

*American Academy of Dermatology (AAD)*

Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics.

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

This guideline will cover the use of biologic agents in the treatment of psoriasis in adults.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and MEDLINE databases from January 1, 2008, to December 31, 2017

LoE/GoR

- Evidence was graded by using a 3-point scale based on the quality of methodology as follows:
  - I. Good-quality patient-oriented evidence (ie, evidence measuring outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life [QOL]).
  - II. Limited-quality patient-oriented evidence.
  - III. Other evidence including consensus guidelines, opinion, case studies, or disease-oriented evidence (ie, evidence measuring intermediate, physiologic, or surrogate endpoints that may or may not reflect improvements in patient outcomes).
- Clinical recommendations are ranked as follows:
  - A. Recommendation based on consistent and good quality patient-oriented evidence.
  - B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.
  - C. Recommendation based on consensus, opinion, case studies, or disease-oriented evidence.

In those situations in which documented evidence based data are not available, we have utilized expert opinion to generate our clinical recommendations or opted not to issue a recommendation.



## Recommendations

**Table II.** Strength of recommendations on the TNF- $\alpha$  inhibitor etanercept

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
1.1	Etanercept is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
1.2	The recommended starting dose of etanercept is 50 mg taken as a self-administered subcutaneous injection twice weekly for 12 consecutive wk	A
1.3	The recommended maintenance dose of etanercept after the initial 12 wk is 50 mg once weekly. Etanercept administered at a dose of 50 mg twice weekly is more efficacious than a dose of 50 mg once weekly and may be required for better disease control in some patients	A
1.4	Etanercept is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the scalp	A
1.5	Etanercept is recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the nails	A
1.6	Etanercept can be recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with other subtypes (pustular or erythrodermic) of moderate-to-severe plaque psoriasis	B
1.7	Etanercept is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with plaque psoriasis of any severity when associated with significant psoriatic arthritis	A
1.8	Combination of etanercept and topicals, such as high-potency corticosteroids with or without a vitamin D analogue, is recommended as a treatment option to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis	A
1.9	Etanercept may be combined with acitretin to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
1.10	Combination of etanercept and methotrexate is recommended as a treatment option to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
1.11	Etanercept may be combined with apremilast to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
1.12	Etanercept may be combined with cyclosporine to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults when clinically indicated	C
1.13	Etanercept may be combined with narrowband ultraviolet phototherapy to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B

TNF- $\alpha$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Table III.** Level of evidence on the TNF- $\alpha$  inhibitor etanercept

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults	1.1-1.3	I-III	10,11,14-20,22-34,51,56,61,72-75
Dosing range			
• Start with 50 mg twice per wk for 12 wk			
• Maintenance dose: 50 mg/wk; 50 mg twice per wk may be required in some patients			
Type of psoriasis			
• Scalp	1.4	I	39
• Nail	1.5	I-III	35-38,40
• Pustular, erythrodermic, inverse	1.6	II-III	41-43,45,47,48,76
Monotherapy for psoriasis with psoriatic arthritis	1.7	I	77,78
Combination therapy			
• Topical	1.8	I-II	50-54,79
• Acitretin	1.9	I-II	55,56,59
• Methotrexate	1.10	I-II	60-62
• Apremilast	1.11	II	63
• Cyclosporine	1.12	II	64
• Narrowband ultraviolet B phototherapy	1.13	II	67,68,80

TNF- $\alpha$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Table IV.** Strength of recommendations on the TNF- $\alpha$  inhibitor infliximab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
2.1	Infliximab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
2.2	The recommended starting dose of infliximab is an infusion of 5 mg/kg administered at wk 0, wk 2, and wk 6, and thereafter it is administered every 8 wks	A
2.3	Infliximab is recommended to be administered at a more frequent interval (less than every 8 weeks and as frequently as every 4 weeks during the maintenance phase) and/or at a higher dose up to 10 mg/kg for better disease control in some adult patients	B
2.4	Infliximab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the palms and soles (plaque-type palmoplantar psoriasis)	B
2.5	Infliximab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the nails	B
2.6	Infliximab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the scalp	B
2.7	Infliximab may be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with other subtypes (pustular or erythrodermic) of moderate-to-severe plaque psoriasis	C
2.8	Infliximab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with plaque psoriasis of any severity when associated with significant psoriatic arthritis. Infliximab also inhibits radiographically detected damage of joints in patients with psoriatic arthritis	A
2.9	Combination of infliximab and topicals such as high-potency corticosteroids with or without a vitamin D analogue can be recommended as a treatment option to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
2.10	Infliximab may be combined with acitretin to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
2.11	Infliximab may be combined with methotrexate to possibly augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
2.12	Infliximab may be combined with apremilast to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults when clinically indicated	C

TNF- $\alpha$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Table V.** Level of evidence on the TNF- $\alpha$  inhibitor infliximab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults	2.1-2.3	I-III	51,81,83-88,112
Dosing range			
• 5 mg/kg at wk 0, wk 2, and wk 6, then every 8 wk			
• Frequent dosing (at least every 8 wk during maintenance phase) up to 10 mg/kg			
Type of psoriasis			
• Palmoplantar	2.4	I-II	89,92
• Nail	2.5	I-II	35,38,90,91,93
• Scalp	2.6	II	94
• Pustular, erythrodermic, or Inverse	2.7	II	42,43,96
Monotherapy for psoriasis with psoriatic arthritis	2.8	I-II	113-119
Combination therapy			
• Topical	2.9	II	50,51
• Acitretin	2.10	II-III	101,102
• Methotrexate	2.11	I-II	60,103
• Apremilast	2.12	II	63

TNF- $\alpha$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Table VI.** Strength of recommendations on the TNF- $\alpha$  inhibitor adalimumab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
3.1	Adalimumab is recommended as a monotherapy treatment option for adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
3.2	The recommended starting dose of adalimumab is 80 mg taken as 2 self-administered subcutaneous 40-mg injections of the initial dose, followed by a 40-mg self-administered subcutaneous injection 1 wk later, followed by 40 mg self-administered every 2 wk thereafter	A
3.3	A maintenance dose of adalimumab 40 mg/wk is recommended for better disease control in some patients	A
3.4	Adalimumab is recommended as a monotherapy treatment option for adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the palms and soles (palmoplantar psoriasis)	A
3.5	Adalimumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the nails	A
3.6	Adalimumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the scalp	B
3.7	Adalimumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with other subtypes (pustular or erythrodermic) of moderate-to-severe psoriasis	B
3.8	Adalimumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with plaque psoriasis of any severity when associated with psoriatic arthritis	A
3.9	Combination of adalimumab and topicals such as high-potency corticosteroids with or without a vitamin D analogue can be recommended as a treatment option to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
3.10	Adalimumab may be combined with acitretin to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
3.11	Adalimumab may be combined with methotrexate to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
3.12	Adalimumab may be combined with apremilast to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
3.13	Adalimumab may be combined with cyclosporine to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
3.14	Adalimumab may be combined with narrowband ultraviolet phototherapy to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B

TNF- $\alpha$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Table VII.** Level of evidence on the TNF- $\alpha$  inhibitor adalimumab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults	3.1-3.3	I-II	51,120-128,151-154
Dosing range			
• 80 mg during wk 1, followed by 40 mg at wk 2, then 40 mg every 2 wk thereafter			
• Maintenance dose: 40 mg/wk			
Type of psoriasis			
• Palmoplantar	3.4	I	129,130
• Nail	3.5	I-II	35,38,90,130-132
• Scalp	3.6	II	132
• Erythrodermic or Pustular	3.7	II	42,43
Monotherapy for psoriasis with psoriatic arthritis	3.8	I-II	155-159
Combination therapy			
• Topical	3.9	I-III	50,51,133,134
• Acitretin	3.10	II-III	101,102
• Methotrexate	3.11	I	60
• Apremilast	3.12	II	63
• Cyclosporine	3.13	II-III	138-141
• Narrowband ultraviolet phototherapy	3.14	II	142,143

TNF- $\alpha$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Table IX.** Strength of recommendations on the IL-12/IL-23 antagonist ustekinumab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
4.1	Ustekinumab is recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
4.2	The recommended starting doses of ustekinumab are as follows: (a) For patients weighing $\leq 100$ kg, 45 mg administered subcutaneously initially and 4 wk later, followed by 45 mg administered subcutaneously every 12 wk (b) For patients weighing $> 100$ kg, 90 mg administered subcutaneously initially and 4 wk later, followed by 90 mg administered subcutaneously every 12 wk	A
4.3	The recommended alternate dosage for ustekinumab is administered at higher doses (90 mg instead of 45 mg in patients weighing $\geq 100$ kg) or at a greater frequency of injection (eg, every 8 wk in its maintenance phase) for those with an inadequate response to standard dosing	A
4.4	Ustekinumab can be used as monotherapy for adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the palms and soles (plaque type palmoplantar psoriasis)	B
4.5	Ustekinumab can be recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the nails	B
4.6	Ustekinumab can be used as monotherapy for use in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the scalp	C
4.7	Ustekinumab can be used as monotherapy for use in adult patients with other subtypes (palmoplantar, pustular, or erythrodermic) of moderate-to-severe plaque psoriasis. There is limited evidence for its use in inverse and guttate psoriasis	C
4.8	Ustekinumab is recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with plaque psoriasis of any severity when associated with psoriatic arthritis	A
4.9	Combination of ustekinumab and topicals such as high-potency corticosteroids with or without a vitamin D analogue can be recommended as a treatment option to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
4.10	Ustekinumab may be combined with acitretin to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis	B
4.11	Ustekinumab may be combined with methotrexate to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
4.12	Ustekinumab may be combined with apremilast to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
4.13	Ustekinumab may be combined with cyclosporine to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
4.14	Ustekinumab may be combined with narrowband ultraviolet phototherapy to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B

IL-12/IL-23, Interleukin 12/interleukin 23.

**Table X.** Level of evidence on the IL-22/IL-23 inhibitor ustekinumab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults	4.1-4.3	I, III	204-216,241,243
Dosage range			
• 45 mg if patient weighs $\leq 100$ kg, 90 mg if patient is $> 100$ kg. At wk 1 and wk 4, then every 12 wk			
• 90 mg for patients $\leq 100$ kg, or maintenance therapy every 8 wk for patients with inadequate response			
Types of psoriasis			
• Palmoplantar	4.4	II-III	218,220,222,229
• Nail	4.5	I-II	90,224-226,230,244
• Scalp	4.6	III	227
• Palmoplantar, pustular, or erythrodermic	4.7	II-III	42,43,223,245
Monotherapy for psoriasis with psoriatic arthritis	4.8	I	246-250
Combination therapy			
• Topical	4.9	II	51
• Acitretin	4.10	II-III	101,102,238
• Methotrexate	4.11	I-II	238,239
• Apremilast	4.12	II	63
• Cyclosporine	4.13	III	238
• Narrowband ultraviolet B phototherapy	4.14	I	240

IL-12/23, Interleukin 12/interleukin 23.

**Table XIV.** Strength of recommendations on the IL-17 antagonist ixekizumab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
6.1	Ixekizumab is recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
6.2	The recommended starting dose of ixekizumab is 160 mg by self-administered subcutaneous injection followed by 80 mg at wk 2, wk 4, wk 6, wk 8, wk 1, and wk 12	A
6.3	The recommended maintenance dose of ixekizumab after the initial 12 wk is 80 mg every 4 wk	A
6.4	Ixekizumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the scalp	B
6.5	Ixekizumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with erythrodermic psoriasis	B
6.6	Ixekizumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the nails	B
6.7	Ixekizumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with generalized pustular psoriasis	B
6.8	Ixekizumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with plaque psoriasis when associated with psoriatic arthritis	A

IL-17, Interleukin 17.

**Table XV.** Level of evidence on the IL-17 antagonist ixekizumab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adult Dosing range	6.1-6.3	I-II	30,72,216,269-274
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg at wk 0, then 80 mg every 2 wk until wk 12</li> <li>• Maintenance dose 80 mg every 4 wk after wk 12</li> </ul>			
Type of psoriasis			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scalp</li> <li>• Erythrodermic</li> <li>• Nail</li> <li>• Pustular</li> </ul>	6.4 6.5 6.6 6.7	I-II I-II I-II I-II	271,272,275,276 272,273 27,271,272,275 272,273 278,279
Monotherapy for psoriasis with psoriatic arthritis	6.8	I	

IL-17, Interleukin 17.

**Table XVI.** Strength of recommendations on the IL-17 antibody brodalumab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
7.1	Brodalumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
7.2	Brodalumab can be used as monotherapy in adult patients with generalized pustular psoriasis	B
7.3	The recommended dose of brodalumab is 210 mg by self-administered subcutaneous injection at wk 0, wk 1, and wk 2 followed by 210 mg every 2 wk	A

**Table XVII.** Level of evidence on the IL-17 antibody brodalumab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults for plaque psoriasis, pustular psoriasis, and dosing range (210 mg at 0, 1, and 2 wk, and 210 mg every 2 wk thereafter)	7.1-7.3	I-II	72,213,281-285

---

**Menter, A. et al., 2020 [1].**

*American Academy of Dermatology (AAD)*

Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic non-biologic therapies.

**Zielsetzung/Fragestellung**

This guideline will cover the use of oral-systemic, non-biologic medication in the treatment of psoriasis.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and MEDLINE databases from January 1, 2011, through December 31, 2017, for clinical questions addressed in the previous version of this guideline published in 2008-2011

LoE/GoR

- Evidence was graded by using a 3-point scale based on the quality of methodology (eg, randomized controlled trial [RCT], case-control study, prospective or retrospective cohort study, case series) and the overall focus of the study (ie, diagnosis; treatment, prevention, and/or screening; or prognosis) as follows:
  - I. Good-quality patient-oriented evidence (ie, evidence measuring outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life [QOL]).
  - II. Limited-quality patient-oriented evidence.
  - III. Other evidence including consensus guidelines, opinion, case studies, or disease-oriented evidence (ie, evidence measuring intermediate, physiologic, or surrogate endpoints that may or may not reflect improvements in patient outcomes).
- Clinical recommendations were developed on the basis of best available evidence, as summarized in the tables in the guideline. These are ranked as follows:
  - A. Recommendation based on consistent and good quality patient-oriented evidence.
  - B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.
  - C. Recommendation based on consensus, opinion, case studies, or disease-oriented evidence.

In those situations in which documented evidence based data are not available, we have utilized expert opinion to generate our clinical recommendations or opted not to issue a recommendation.

## Recommendations

**Table X.** Strength of recommendation for cyclosporine therapy in psoriasis

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
3.1	Cyclosporine is recommended for patients with severe, recalcitrant psoriasis.	A
3.2	Cyclosporine can be recommended for the treatment of erythrodermic, generalized pustular, and/or palmoplantar psoriasis.	B
3.3	Cyclosporine can be recommended as short-term interventional therapy in patients who flare up while on a pre-existing systemic therapy.	C

**Table XI.** Level of evidence for cyclosporine in psoriasis therapy

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Cyclosporine for psoriasis treatment	3.1	I-III	33,105,112,146-149
Cyclosporine treatment in different types of psoriasis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythrodermic</li> <li>• General pustular</li> <li>• Palmoplantar</li> </ul>	3.2	I	112
Cyclosporine for psoriasis flare	3.3	III	Expert consensus

**Table XII.** Strength of recommendations for acitretin in psoriasis therapy

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
4.1	Acitretin can be recommended as monotherapy for plaque psoriasis.	B
4.2	Acitretin can be recommended for treatment of erythrodermic, pustular, and palmar-plantar psoriasis.	B
4.3	Acitretin can be recommended as combination therapy with PUVA for psoriasis.	B
4.4	Acitretin can be combined with BB-UVB for plaque psoriasis.*	B

BB-UVB, Broadband ultraviolet B; PUVA, psoralen plus ultraviolet A.

\*From the 2019 American Academy of Dermatology/National Psoriasis Foundation phototherapy psoriasis guideline.<sup>192</sup>

**Table XIII.** Level of evidence for acitretin therapy in psoriasis

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Acitretin monotherapy for psoriasis	4.1	II	33,150,152,154-157,159,161,162,193
Acitretin in other psoriasis types <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythrodermic</li> <li>• Pustular</li> </ul>	4.2	II	154-157,159,161,162
Combination therapy <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acitretin + PUVA</li> </ul>	4.3	I-II	154,155,174-177
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acitretin + BB-UVB</li> </ul>	4.4	I-II	170,171

BB-UVB, Broadband ultraviolet B; PUVA, psoralen plus ultraviolet A.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)  
am 04.06.2020

#	Suchfrage
1	[mh Psoriasis]
2	psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Jun 2015 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.06.2020

#	Suchfrage
1	psoriasis[mh]
2	psoriasis[tiab]
3	(#1 OR #2) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
4	((#3) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
5	(#4) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.06.2020

#	Suchfrage
1	psoriasis [mh]
2	psoriasis[tiab]
3	(#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
4	((#3) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
5	(#4) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication[pt])

## Referenzen

1. **Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al.** Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. 2020;82(6):1445-1486.
2. **Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al.** Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. 2019;80(4):1029-1072.
3. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management [online]. 09.2017. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 04.06.2020]. (NICE Clinical Guideline; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-35109629621701>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6**

**2020-B-241**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin  
([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 18.09.2020

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Behandlung erwachsener Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) mit einem akuten Schub.

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei/in erwachsenen Patienten mit GPP mit einem akuten Schub? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Aktuell werden die meisten Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata (Typ von Zumbusch) in der Akutphase mit systemischen Kortikosteroiden behandelt. Es handelt sich um ein seltenes, aber schweres Krankheitsbild, das mit einer ausgeprägten Entzündungsreaktion und oftmals Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl einhergeht. Daher werden diese Patienten i. d. R. stationär – i. d. R. in einer Hautklinik oder dermatologischen Abteilung behandelt. In den geltenden Leitlinien zur Psoriasisstherapie finden sich nur eingeschränkt Aussagen zur Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis, zumal weder randomisierte Therapiestudien noch größer angelegte Beobachtungsstudien zur Therapie vorliegen, sondern lediglich Fallberichte und kleine Fallserien. Zudem gibt es keine spezifische Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis pustulosa, doch wird sie in der geltenden Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis erwähnt (1). In der S2k-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ist der Psoriasis pustulosa ein Kapitel gewidmet (2).

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit GPP die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ist der akute Schub durch systemische Kortikosteroide abgefangen, kommen ggf. zusätzlich oder stattdessen andere immunmodulierende Therapieansätze zum Tragen. Die Entscheidung hierfür richtet sich v. a. nach dem Verlauf bzw. dem Eruptionsdruck. Kommt es bereits bei der Reduktion der Kortikosteroide zum Wiederaufflammen der pustulösen Entzündungsreaktion, so wird man weitere Therapieoptionen evaluieren müssen. Hierzu gehören Retinoide (Etretinat) und Dapson (aufgrund ihrer Wirkung gegen die neutrophile Entzündung), aber auch Azathioprin, Cyclosporin oder Biologika. Betreffend die letztgenannten Wirkstoffe liegen Berichte über die Therapie mit verschiedenen TNF-alpha-Rezeptorenblockern wie Infliximab, Etanercept sowie Adalimumab, aber auch mit Secukinumab (IL-17-Antikörper) vor (vgl. beide o. g. Leitlinien). Allerdings scheint weniger Interleukin (IL)-17 eine entscheidende Rolle bei der Entzündungsmediation der pustulösen Psoriasis zu spielen als vielmehr IL-36 (3).

Da die betroffenen Patienten nicht selten an verschiedenen Grunderkrankungen leiden, müssen vor dem therapeutischen Einsatz von immunmodulierenden Wirkstoffen die jeweiligen Risikofaktoren und/oder Kontraindikationen geprüft werden.

**Kontaktdate**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 18.09.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) mit einem akuten Schub.

**Literatur**

1. Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al.: S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris – Update 2017: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-001I\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2017-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf) (letzter Zugriff: 17. September 2020). AWMF-Register Nr. 013-001. Stand: Oktober 2017.
2. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD): S2k-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-094I\\_S2k\\_Therapie-Psoriasis-Kinder-Jugendliche\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-094I_S2k_Therapie-Psoriasis-Kinder-Jugendliche_2019-07.pdf) (letzter Zugriff: 17. September 2020). AWMF-Register Nr. 013-094. Stand: 2018.
3. Navarini AA, Valeyrie-Allanore L, Setta-Kaffetzi N et al.: Rare variations in IL36RN in severe adverse drug reactions manifesting as acute generalized exanthematous pustulosis. J Invest Dermatol 2013; 133: 1904-1907.