



(20900) ILUMETRI, Almirall AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2019

1 Zulassung Swissmedic

ILUMETRI wurde von Swissmedic per 18. April 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„Illumetri ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, die auf eine vorgängige konventionelle systemische Therapie und/oder PUVA unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien besteht.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Tildrakizumab, ist ein monoklonaler Antikörper, der das Interleukin 23 (IL-23) bindet und dessen Aktivität blockiert. IL-23 ist ein natürlich vorkommendes Zytokin, das an Entzündungs- und Immunreaktionen beteiligt ist.

Studie 1

Reich, Kristian, et al. "Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials." *The Lancet* 390.10091 (2017): 276-288.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ILUMETRI wurden in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien reSURFACE 1 und reSURFACE 2 untersucht.

Die Basisstudien reSURFACE 1 und reSURFACE 2 enthielten insgesamt drei Teile:

- Teil 1 bis Woche 12,
- Teil 2 bis Woche 28,
- Teil 3 bis Woche 64 (reSURFACE 1) resp. bis Woche 52 (reSURFACE 2).

Für beide Studien ist eine anschliessende offene Langzeit-Extensionstudie von bis zu weiteren 4 Jahren möglich. Die Basisstudien sind abgeschlossen (s. dazu Daten der Studie 1); die offenen Langzeit-Sicherheits-Extensionsphasen laufen noch (s. dazu Poster-Daten der Studie 2). Es wurden insgesamt 1'862 Patienten eingeschlossen. Die demografischen und Baseline-Merkmale waren zwischen den Studien reSURFACE 1 und reSURFACE 2 konsistent. Die Patienten waren zwischen 18 und 82 Jahre alt, mit einem Durchschnittsalter von 45.9 Jahren. Der mediane Baseline-PASI-Score (Psoriasis Area and

Severity Index, PASI¹) lag in allen Behandlungsgruppen zwischen 17.7 und 18.4. Der Baseline-PGA-Score (Physician Global Assessment, PGA²) wurde bei 33.4% der Patienten als „schwer“ eingestuft. 35.8% aller Patienten hatten zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zuvor eine Phototherapie erhalten, 41.1 % eine konventionelle systemische Therapie und 16.7% eine Therapie mit Biologika. Insgesamt hatten 15.4% der Studienpatienten Psoriasis-Arthritis in der Vorgeschichte. Der mittlere Baseline-DLQI (Dermatology Life Quality Index) lag zwischen 13.0 und 14.8.

In reSURFACE 1 (Tildrakizumab 100mg, 200mg, Placebo; 2:2:1) wurden die Patienten per Randomisierung einer Behandlung entweder mit Placebo oder mit Tildrakizumab zugeteilt (200mg bzw. 100mg in den Wochen 0 und 4 sowie danach alle 12 Wochen). Patienten unter Placebo wurden nach 12 Wochen rerandomisiert (1:1) und wechselten zu einer Behandlung mit Tildrakizumab (100mg oder 200mg). Ab Woche 28 wurde die Therapie in allen Armen in Abhängigkeit des PASI-Ansprechens weitergeführt resp. für Non-responders beendet. Als Non-responders wurden Patienten eingestuft mit < 50% Rückgang des PASI resp. Partial-responders: ≥ 50% und < 75%, resp. Responders: ≥ 75%.

In der aktiven Vergleichsstudie reSURFACE 2 (Tildrakizumab 100mg, 200mg, Etanercept 50mg, Placebo; 2:2:2:1) erhielten die entsprechend randomisierten Patienten in einem zusätzlichen Studienarm 12 Wochen lang 50mg Etanercept zweimal wöchentlich und danach einmal wöchentlich bis zu Woche 28. Ab Woche 28 wurde die Therapie in allen Armen in Abhängigkeit des PASI-Ansprechens weitergeführt resp. abgebrochen. Die Patienten aus dem Etanercept-Arm wechselten nach Woche 28 entweder auf Tildrakizumab 200mg (Non-responder oder Partial-responder) oder beendeten die Studie (Responder). In beiden Tildrakizumab-Armen wurde die Studie in Woche 28 für Non-responder beendet.

Die Studien reSURFACE 1 und reSURFACE 2 untersuchten die Veränderungen von der Baseline bis Woche 12 hinsichtlich zweier ko-primärer Endpunkte: PASI 75 (eine 75%-ige Reduktion des PASI vom Ausgangswert) und PGA 0/1 in der Höhe von „0“ (erscheinungsfrei) oder „1“ (nahezu erscheinungsfrei), mit einer Verbesserung im Vergleich zur Baseline um mindestens 2 Punkte. Die Ergebnisse der ko-primären Endpunkte bis Woche 12 sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

reSURFACE 1: In der Woche 12 erreichten 192 Patienten (62%) im 200mg-Arm und 197 Patienten (64%) im 100mg-Arm einen mindestens 75%igen Rückgang des PASI-Scores (PASI 75), im Vergleich zu 9 Patienten (6%) im Placebo-Arm ($p < 0.0001$ für die Vergleiche beider Tildrakizumab-Armen versus Placebo). 182 Patienten (59%) im 200mg-Arm und 179 Patienten (58%) im 100mg-Arm erreichten einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte), im Vergleich zu 11 Patienten (7%) im Placebo-Arm ($p < 0.0001$ für die Vergleiche beider Tildrakizumab-Armen versus Placebo).

reSURFACE 2: In der Woche 12 erreichten 206 Patienten (66%) im 200mg-Arm und 188 Patienten (61%) im 100mg-Arm PASI 75, im Vergleich zu 9 Patienten (6%) im Placebo-Arm und 151 Patienten (48%) im Etanercept-Arm ($p < 0.0001$ für die Vergleiche beider Tildrakizumab-Armen versus Placebo; $p < 0.0001$ für 200mg Tildrakizumab versus Etanercept und $p = 0.001$ für 100mg Tildrakizumab versus Etanercept). 186 Patienten (59%) im 200mg-Arm und 168 Patienten (55%) im 100mg-Arm erreichten einen PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (bei einer Verbesserung um mindestens zwei Punkte), im Vergleich zu 7 Patienten (5%) im Placebo-Arm und 149 Patienten (48%) im Etanercept-Arm ($p < 0.0001$ für die Vergleiche beider Tildrakizumab-Armen versus Placebo; $p = 0.0031$ für 200mg Tildrakizumab versus Etanercept; $p = 0.0663$ für 100mg Tildrakizumab versus Etanercept [keine statistische Signifikanz]).

¹ PASI = Psoriasis Area and Severity Index: Score mit 0 bis 72 Punkten (höhere Punktzahl für schwerere Erkrankungen), berücksichtigt neben der Ausdehnung der Erkrankung die drei Hauptsymptome Erythem, Hautdicke (Induration) und Schuppung. Werte > 30 sollen selten sein.

² PGA = Physician's Global Assessment; validierter Score zur globalen standardisierten Einschätzung der Schwere der Erkrankung mit Werten zwischen 0 = erscheinungsfrei und 5 = schwere Hautläsionen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der zwei ko-primären Endpunkte in den Studien reSURFACE 1 und reSURFACE 2

	Woche 12			
	200mg	100mg	Placebo	Etanercept
ReSURFACE 1				
Anzahl Patienten (n)	308	309	154	-
PASI 75; n (%): mindestens 75%igen Rückgang des PASI-Scores	192 (62.3%*)	197 (63.8%*)	9 (5.8%)	-
PGA; n (%): „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ mit einer Verbesserung im Vergleich zur Baseline um mindestens 2 Punkte	182 (59.1%*)	179 (57.9%*)	11 (7.1%)	-
ReSURFACE 2				
Anzahl Patienten (n)	314	307	156	313
PASI 75; n (%): mindestens 75%igen Rückgang des PASI-Scores	206 (65.6% *§)	188 (61.2% *§)	9 (5.8%)	151 (48.2%)
PGA; n (%): „erscheinungsfrei“ oder „nahezu erscheinungsfrei“ mit einer Verbesserung im Vergleich zur Baseline um mindestens 2 Punkte	186 (59.2% *§)	168 (54.7% *)	7 (4.5%)	149 (47.6%)

* p ≤ 0.0001 versus Placebo ; § p ≤ 0.001 versus Etanercept ; \$ p ≤ 0.05 versus Etanercept

Weiterführend liegen folgende Daten aus sekundären Endpunkten vor:

In beiden Studien erreichten nach 12 Wochen signifikant mehr Patienten der Tildrakizumab-Gruppen ein PASI 90 und PASI 100 Ansprechen im Vergleich zur Placebo-Gruppe (p<0.001 für alle Vergleiche). In beiden Studien war das PASI 90 und PASI 100 Ansprechen für beide Tildrakizumab Dosierungen nach 28 Wochen signifikant grösser als nach Woche 12. In Woche 12 war Tildrakizumab in beiden Studien gemäß DLQI im Vergleich zu Placebo mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (p≤0.001 für alle Vergleiche). Diese Verbesserung blieb im Zeitverlauf bis Woche 52 bei 63.7% (100mg) und 73.3% (200mg) der Patienten in reSURFACE 1 bzw. bei 68.8% (100mg) und bei 72.4% (200mg) der Patienten in reSURFACE 2 erhalten, die in Woche 28 PASI-75-Responder gewesen waren und einen DLQI-Score in der Höhe von 0 oder 1 aufgewiesen hatten.

Das PASI 75 Ansprechen in reSURFACE 1 bei Patienten, die in Woche 28 auf Tildrakizumab ansprachen (mindestens PASI 75) und mit der gleichen Tildrakizumab-Dosierung weiterbehandelt wurden, konnte bis zur Woche 64 bei 87.5% im 100mg-Arm resp. bei 93.9% im 200mg-Arm aufrechterhalten werden. Das PASI 75 Ansprechen in reSURFACE 2 bei Patienten, die in Woche 28 auf Tildrakizumab ansprachen (mindestens PASI 75) und mit der gleichen Tildrakizumab-Dosierung weiterbehandelt wurden, konnte bis zur Woche 52 bei 93.6% im 100mg-Arm resp. bei 97.1% im 200mg-Arm aufrechterhalten werden.

Studie 2

Papp K, Reich K, Blauvelt A et al. Clinical Efficacy of Tildrakizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis Over 2 Years of Treatment: Results From Long-term Extensions to 2 Phase 3 Clinical Studies. Posterpräsentation an der 13th Winter Clinical Dermatology Conference, January 12 –17, 2018, Maui, HI, USA.

In der eingereichten Posterpräsentation werden die Daten der offenen Langzeit-Sicherheits-Extensionsphasen von reSURFACE 1 und reSURFACE 2 (s. Studie 1) nach 1 Jahr Verlängerung vorgestellt. Patienten traten nach 64 Wochen in der Basisstudie reSURFACE 1 resp. nach 52 Wochen in reSURFACE 2 in die Verlängerungsstudie ein und waren zumindest Partial-responder in den Basisstudien (PASI ≥ 50). Die Patienten erhielten die gleiche Dosis Tildrakizumab (200mg oder 100mg alle 12 Wochen) wie in der Basisstudie (Wechsel auf open-label). In reSURFACE 1 wurde das PASI 50/75/90/100

Ansprechen bei 98%/90%/74%/53% der Patienten unter Tildrakizumab 100mg und bei 97%/91%/82%/63% der Patienten unter Tildrakizumab 200mg nach 1 Jahr aufrechterhalten. In reSURFACE 2 wurde das PASI 50/75/90/100 Ansprechen bei 99%/92%/84%/66% unter Tildrakizumab 100mg und bei 97%/88%/84%/70% unter Tildrakizumab 200mg aufrechterhalten.

Studie 3

Reich K, Griffiths CEM, Iversen L et al. Improvements in dermatology-specific health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with tildrakizumab: pooled results from reSURFACE 1 and reSURFACE 2 phase 3 trials. Abstract am 27th EADV CONGRESS in Paris, 12-16 September 2018.

Beim eingereichten Abstract handelt es sich um eine gepoolte Analyse post-hoc der Studien reSURFACE 1 und reSURFACE 2 (s. Studie 1). Es wurde der Einfluss von Tildrakizumab auf die Lebensqualität anhand des DLQI (Dermatology Life Quality Index) untersucht. Der Anteil Patienten mit DLQI 0/1 in den Tildrakizumab-Gruppen stieg bis zu Woche 28 signifikant an ($p < 0.0001$) und blieb danach bis Woche 52 stabil. In Woche 52 hatten 72.7% der Tildrakizumab 200mg Responder und 40.4% der partiellen Responder bzw. 67.0% der Tildrakizumab 100mg Responder und 35.1% der partiellen Responder einen DLQI 0/1.

Studie 4

Reich, K., et al. "Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomised phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks."; 10.1111/bjd.18232

Mit Schreiben vom 24. Juni 2019 hat die Zulassungsinhaberin ein Manuskript mit gepoolten 3-Jahresdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tildrakizumab aus den Phase-III-Studien reSURFACE 1 und reSURFACE 2 eingereicht. Laut diesen Daten konnten in der Woche 148, 72.6% der Patienten, welche vorgängig auf Tildrakizumab 100mg angesprochen hatten (Responders = PASI75 nach 28 Wochen) PASI75 beibehalten. Die Verabreichung von Tildrakizumab erfolgte open-label. reSURFACE 1 und reSURFACE 2 sind beides 5-Jahres-Studien. Die Publikation der 5-Jahres-Langzeitdaten ist nach dem Studien-Abschluss zu erwarten.

Sicherheit / Verträglichkeit

Sehr häufige Nebenwirkungen von ILUMETRI (die mehr als 1 von 10 Personen betreffen können) sind Infektionen der oberen Atemwege (der Nase und des Rachens). Kopfschmerzen, Gastroenteritis (Durchfall und Erbrechen), Übelkeit, Diarrhö, Schmerzen an der Injektionsstelle und Rückenschmerzen können bis zu 1 von 10 Personen betreffen. Die meisten unerwünschten Wirkungen wurden als mild eingestuft und keine unerwünschte Wirkung führte bei $> 1\%$ der Patienten zum Abbruch der Behandlung. ILUMETRI darf nicht bei Patienten mit schwerer aktiver Infektion, wie etwa Tuberkulose, angewendet werden. Die EMA schätzt das UAW-Profil von ILUMETRI als vergleichbar mit anderen Biologics zur Behandlung der Psoriasis ein.

Studie 1 (reSURFACE 1 und reSURFACE 2):

Die unter Tildrakizumab am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse (UAW) waren Nasopharyngitis (6-8%, im Vergleich zu 5% unter Placebo) und Infektionen des oberen Respirationstraktes (3-7%, im Vergleich zu 6% unter Placebo) in reSURFACE 1. In reSURFACE 2 traten am häufigsten Erytheme an der Einstichstelle (1% unter Tildrakizumab, 9% unter Etanercept, 1% unter Placebo), Nasopharyngitis (bis 14% unter Tildrakizumab, 12% Etanercept, 8% Placebo) und Infektionen des oberen Respirationstraktes (2% unter Tildrakizumab) auf. Schwerwiegende Ereignisse in reSURFACE 1 traten innerhalb von 12 Wochen bei 2 bzw. 3% der Patienten unter Tildrakizumab 100mg bzw. 200mg auf und bei 1% unter Placebo. Diese Rate veränderte sich nicht wesentlich über die Dauer von 28 Wochen. In reSURFACE 2 lag die Rate bei 2% (Tildrakizumab 200 mg), 1% (Tildrakizumab 100mg), 3% (Placebo) und 2% (Etanercept) nach 12 Wochen. Die Inzidenz von schweren Infektionen, bösartigen Erkrankungen und schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen betrug max. 1% und war in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Beobachtete Malignitäten waren meist nicht-Melanom-Hautkrebs $< 1\%$.

Medizinische Leitlinien

Uptodate: Treatment of psoriasis in adults. Literature review current through: Jan 2019. This topic last updated: Feb 11, 2019. «We suggest that patients with limited plaque psoriasis be initially treated with topical corticosteroids and emollients (Grade 2B). [...] We suggest that most patients with moderate to severe plaque psoriasis be initially treated with phototherapy if feasible and practical (Grade 2B). The topical therapies [...] are generally also required as adjuvant therapy and for symptomatic relief. In patients with contraindications to phototherapy or who have failed phototherapy, we suggest treatment with a systemic agent (Grade 2B). Systemic agents include retinoids, methotrexate, cyclosporine, apremilast, and biologic immune modifying agents such as adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab, **tildrakizumab**, and certolizumab pegol.»

S3-Leitlinie 013-001 „Therapie der Psoriasis vulgaris“; Update 2017: Stand: 10/2017

Zur Basistherapie der Psoriasis vulgaris zählt die topische Anwendung der wirkstofffreien Salbengrundlagen sowie der topischen Zubereitungen von Harnstoff (3 - 10 %) und Salicylsäure (3 - 10 %). Diese Basistherapeutika stellen in der begleitenden Behandlung aller akuten Psoriasis-Schweregrade sowie in der Intervalltherapie einen international anerkannten Therapiestandard dar. Bei ungenügendem Ansprechen auf eine Lokalthherapie und/oder eine UV-Therapie kann die Behandlung mit einer Systemtherapie erfolgen. Dabei stehen konventionelle Therapien wie Acitretin, Methotrexat (MTX), Ciclosporin A und Biologika (z.B. TNFa-Inhibitoren, IL-12/23-Antagonisten) zur Verfügung.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Reich, Kristian, et al. "Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials." *The Lancet* 390.10091 (2017): 276-288:

«In the VOYAGE-1 and VOYAGE-2 phase 3 studies of **guselkumab** 100mg (administered at weeks 0, 4, and then every 8 weeks) in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis, 91% and 86% of patients achieved PASI 75 at week 16, respectively. PASI 75 proportions were not substantially different at week 24 compared with week 16. In the reSURFACE studies, PASI 75 was achieved with either dose of tildrakizumab in around 60% of patients at week 12, which improved to roughly 75% at week 28. The safety and tolerability profile of tildrakizumab and guselkumab in the phase 3 studies was generally similar. However, interpretation of the comparison of effect sizes across separate trials with variations in study designs and dosing intervals should be done with caution, because such comparisons lack the scientific rigour and validity of head-to-head trials. Further research will be needed to assess the benefits and risks of each treatment for individual patients.»

Beurteilung der Wirksamkeit

In beiden Phase-III-Studien reSURFACE 1 und reSURFACE 2 (s. Studie 1) erreichte ein signifikant höherer Anteil Patienten in den Tildrakizumab-Gruppen ein PASI 75 Ansprechen im Vergleich zu den Placebo-Gruppen nach Woche 12 ($p \leq 0.001$; ko-primärer Endpunkt). Auch ein signifikant höherer Anteil Patienten in den Tildrakizumab-Gruppen erreichte einen PGA-Score von 0 oder 1 mit einer Reduktion um mindestens 2 Punkte gegenüber Baseline nach Woche 12 im Vergleich zu den Placebo-Gruppen ($p \leq 0.001$; ko-primärer Endpunkt). In reSURFACE 2 erreichten signifikant mehr Patienten der Tildrakizumab 200mg-Gruppe ein PASI 75 Ansprechen als in der Etanercept-Gruppe ($p < 0.0001$) und PGA 0/1 ($p=0.0031$) nach Woche 12. Ebenso erreichte ein grösserer Anteil Patienten der Tildrakizumab 100mg-Gruppe im Vergleich zur Etanercept-Gruppe einen PASI 75 nach Woche 12 ($p=0.001$), wobei PGA 0/1 nicht signifikant unterschiedlich war zwischen diesen beiden Gruppen ($p=0.0663$). Patienten, die während 28 Wochen Tildrakizumab erhielten, erreichten nach 22 Wochen maximale PASI 75-Werte und die beste PGA-Antwort. Die Resultate nach 12 und 28 Wochen waren zwischen den beiden Tildrakizumab-Armen (200mg und 100mg) vergleichbar. Sekundäre Endpunktdaten in reSURFACE 1 deuten darauf hin, dass das PASI 75 Ansprechen bei Patienten, die in Woche 28 auf Tildrakizumab ansprachen (Responder; mindestens PASI 75) bis zur Woche 64 bei 87.5% im 100mg-Arm resp. bei 93.9% im 200mg-Arm aufrechterhalten werden konnte. Für Partial-responder (PASI $\geq 50\%$ und $< 75\%$) sind von der Zulassungsinhaberin keine publizierten Daten zum Verlauf der Wirksamkeit für eine Behandlung

>28 Wochen eingereicht worden. Zudem scheint der gewählte Zeitpunkt von 12 Wochen für den primären Endpunkt zu früh um das Wirksamkeits-Potential von Tildrakizumab angemessen zu erfassen. In der Fachinformation von ILUMETRI wird darauf hingewiesen, dass der Nutzen bei Patienten mit Psoriatischer Arthritis nicht belegt sei. Im Vergleich dazu ist beispielsweise die Wirksamkeit von Guselkumab bei gleichzeitig bestehender Psoriasis-Arthritis belegt. Bei der Studie 2 und 3 handelt es sich um nicht publizierte Poster- oder Abstract-Daten mit entsprechend tiefem Evidenzniveau. Die nachgereichte Studie 4 mit 3-Jahresdaten liegt als Manuskript vor, welches zur Publikation akzeptiert wurde. Die EMA schätzt das UAW-Profil von ILUMETRI als vergleichbar mit anderen Biologicals zur Behandlung der Psoriasis ein.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von ILUMETRI sind über einen Zeitraum von 52 bis 64 Wochen mit publizierten Daten dokumentiert (s. Studie 1). Die Zulassungsinhaberin hat zudem 3-Jahresdaten nachgereicht (s. Studie 4). Laut Angaben der Zulassungsinhaberin ist eine Publikation der 5-Jahresdaten von reSURFACE 1 und reSURFACE2 voraussichtlich nach Studienabschluss in ca. 2.5 Jahren zu erwarten. Vergleichsdaten der Studie reSURFACE 2 zeigen keine Überlegenheit von Tildrakizumab 100mg (empfohlene Dosierung) im ko-primären Endpunkt zu Etanercept (TNF-alpha-Hemmer).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

ILUMETRI ist als Lösung in Fertigspritzen für die subkutane Injektion erhältlich. Die empfohlene Dosis beträgt 100mg, gefolgt von einer weiteren Dosis nach 4 Wochen und dann einer Injektion alle 12 Wochen. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen (z. B. hohe Krankheitslast, Körpergewicht ≥ 90 kg) könnten 200mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Diese bestimmten Merkmale wie zum Beispiel die hohe Krankheitslast sind nicht eindeutig und zudem nicht abschliessend definiert. Des Weiteren stellt die Behandlung mit 200mg Tildrakizumab lediglich eine Option dar, d.h. das Vorliegen bestimmter Merkmale wie beispielsweise eines Körpergewichts von ≥ 90 kg erfordert nicht zwingend eine Behandlung mit 200mg Tildrakizumab. Bei Patienten, die nach 28 Behandlungswochen kein Ansprechen zeigen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Beurteilung ausländischer Institute

EMA: Assessment report ILUMETRI (26 Juli 2018):

«Statistically significant and clinically relevant efficacy of tildrakizumab has been shown. Total clearing of the psoriatic skin can be achieved which is considered of high relevance to the patient. This is accompanied by a safety profile, which has a low rate of adverse events in clinical trials and with no specific pattern of serious adverse events which seem to be rather sporadic events. Based on the data presented, the beneficial effects are considered to outweigh the unfavourable effects seen in the clinical programme. Long term experience with tildrakizumab is available from the pivotal studies up to week 64, as well as from the ongoing long term extensions (as per cut-off date May 2017, 57.8% of all subjects exposed during Phase 2b and Phase 3 have received treatment for at least 2 years) but this is still considered limited. Long Term Safety Extension Studies are ongoing to evaluate the efficacy and safety of long term use in the clinical setting up to 4 years to further characterise the safety profile post marketing.»

FDA: BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation - BLA 761067 ILUMYA (tildrakizumab) injection (12. März 2018):

« There were no major statistical issues affecting overall conclusions. The treatment effects for tildrakizumab were large and consistent across trials and endpoints. There were no substantial differences in efficacy among subgroups. The amount of missing data was relatively small (< 6%) at Week 12 (i.e., the primary efficacy timepoint). For the handling of missing data, the statistical reviewer conducted an additional sensitivity analysis under the worst case scenario (i.e., missing data for tildrakizumab was imputed as non-responders and missing data for placebo was imputed as responders). In this extreme case, tildrakizumab remained statistically superior to placebo (p-values < 0.001) for both co-primary efficacy endpoints in both pivotal trials (Trials P010 and P011 [resurface 1 und resurface 2]). [...] In addition, the response rates for the 100 mg and 200 mg tildrakizumab doses were similar. There was

no additional benefit to the use of the 200-mg dose over the 100-mg dose in any subgroup including subjects weighing ≥ 90 kg. Therefore, labeling will not include data comparing tildrakizumab with etanercept or comparing tildrakizumab 100 mg dose with tildrakizumab 200 mg dose. Only tildrakizumab 100 mg will be recommended in labeling.»

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Tildrakizumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (13. Februar 2019):

«Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Tildrakizumab im Vergleich zur zweckmässigen Vergleichstherapie [Adalimumab, Infliximab, Ixekizumab, Secukinumab oder Ustekinumab] bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Tildrakizumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.»

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss Nutzenbewertung Tildrakizumab (2. Mai 2019):

Bei erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ist ein Zusatznutzen im Vergleich zu einer zweckmässigen Vergleichstherapie (Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab) nicht belegt.

Grossbritannien (NICE): Tildrakizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (17. April 2019):

«Tildrakizumab is recommended as an option for treating plaque psoriasis in adults, only if: the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area and Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10 and the disease has not responded to other systemic treatments, including ciclosporin, methotrexate and phototherapy, or these options are contraindicated or not tolerated and the company provides the drug according to the commercial arrangement. Consider stopping tildrakizumab between 12 weeks and 28 weeks if there has not been at least a 50% reduction in the PASI score from when treatment started. Stop tildrakizumab at 28 weeks if the psoriasis has not responded adequately. An adequate response is defined as: a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5-point reduction in DLQI from when treatment started.»

Frankreich (HAS): Es liegt zurzeit keine Beurteilung vor.

Medizinischer Bedarf

Psoriasis ist eine stigmatisierende Erkrankung, die je nach Schweregrad der Erkrankung einen grossen Einfluss auf die Lebensqualität haben kann. Derzeit gibt es keine Heilung der Psoriasis. Die verfügbaren Therapien sind in erster Linie entzündungshemmende oder immunmodulatorische Wirkstoffe, um die Symptome der Erkrankung zu kontrollieren und weitere Rückfälle zu verhindern. Die Behandlung der leichten Psoriasis besteht in der Regel aus topischen Basistherapien (z.B. Kortikosteroide, Calcipotrien, Retinoide, Salicylsäure, Steinkohlenteer, Dithranol und Emollientien). Zu den Behandlungen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis gehören die Phototherapie und die systemische Behandlung mit konventionellen Therapien (z.B. Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) oder Biologika. Ein medizinischer Bedarf besteht in der Bereitstellung von weiteren wirksamen und gut verträglichen Therapiealternativen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der Stellenwert von Tildrakizumab in der Therapie der schweren Plaque-Psoriasis ist aufgrund der fehlenden Vergleichsdaten zu anderen Interleukin-Hemmern noch unklar. Des Weiteren ist ungeklärt, bei welchen Patienten eine Dosierung von 200mg Tildrakizumab im Vergleich zu der empfohlenen Erhaltungsdosierung von 100mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen könnte. Es ist daher nicht abzuschätzen, ob und in welchen Fällen die höhere 200mg-Dosierung in der klinischen Praxis Anwendung finden wird.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen UVB und PUVA oder eine der folgenden drei systemischen Therapien (Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) keinen therapeutischen Erfolg gezeigt haben. Falls nach 28-wöchiger Behandlung kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abzubrechen. Nicht zur Behandlung Psoriatischer Arthritis. Pro Verabreichung wird eine maximale Dosis von 100mg vergütet. Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Dermatologie oder dermatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.“
- mit Auflagen,
- aufgrund des folgenden TQV für ILUMETRI (Berechnungen mit ungerundeten Zahlen):

Arzneimittel	FAP [Fr.]	Anzahl Dosen in 5 Jahren [Stk.]	Anzahl mg/Dosis [mg]	Therapiekosten für 5 Jahre [Fr.]
COSENTYX Inj. Lös., 150mg/1ml, Fertigspr. oder Fertigpen 2 Stk.	1'323.68	63.850000	300.00	84'516.97
STELARA Inj. Lös., 45mg/0.5ml, Fertigspr. oder Durchstf.	3'441.44	22.333333	45.00	76'858.83
TALTZ Inj. Lös., 80mg/ml Fertigspr. oder Fertigpen	1'201.54	69.000000	80.00	82'906.26
TREMFYA Inj. Lös., 100mg/ml, Fertigspr.	2'668.84	33.000000	100.00	88'071.72
TQV-Niveau der Therapiekosten für 5 Jahre				83'088.44
ILUMETRI Inj. Lös., 100mg	3'720.38	22.333333	100.00	83'088.44
TQV-Preis für ILUMETRI Inj. Lös., 100mg				3'720.38

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 3. Juli 2019 mit Preisen aus A, D, DK, NL, UK.

Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.13/Euro; Fr. 1.29/GBP; Fr. 0.1521/DKK; Fr. 0.1087/SEK.

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

ILUMETRI	APV (FAP)
Inj. Lös. 100 mg/ml Fertspr. 1 ml	Fr. 3'639.63

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj. Lös. 100 mg/ml Fertspr. 1 ml	Fr. 3'680.01	Fr. 4'018.00

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Juli 2021.